

Aus der
Poliklinik der Klinik für Innere Medizin
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**Untersuchungen zur Frage von Eisen-, Vitamin-B₁₂-
und Folsäuremangel bei jungen Frauen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und

6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Wolfgang Seelbach
aus Bremen

1980

Druck von Fr. C. Hohnholt in Bremen

Aus der
Poliklinik der Klinik für Innere Medizin
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**Untersuchungen zur Frage von Eisen-, Vitamin-B₁₂-
und Folsäuremangel bei jungen Frauen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und

6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Wolfgang Seelbach

aus Bremen

1980



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. Themann
Berichterstatter: Prof. Dr. Heilmann

Untersuchungen zur Frage von Eisen-, Vitamin-B₁₂- und
Folsäuremangel bei jungen Frauen

Wolfgang Seelbach

In der vorliegenden Arbeit wurden Häufigkeit und Schwere von Eisen-, Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangelzuständen bei einer Gruppe von 111 Schülerinnen und Studentinnen untersucht.

Bei 7,14 % konnten wir leichte Anämien mit Hämoglobinwerten zwischen 11 und 12 g/100 ml nachweisen. 39,5 % der Probandinnen hatten einen Eisenmangel, wobei sich bei 25,9 % ein latenter Eisenmangel diagnostizieren ließ, während sich die restlichen 13,6 % nicht eindeutig in latenten oder manifesten Eisenmangel differenzieren ließen.

Wir konnten zeigen, daß die Transferrinsättigung besser zur Diagnose des latenten Eisenmangels geeignet ist als die Eisenbindungskapazität, weil sie beim Übergang vom prälatenten zum latenten Eisenmangel einen klaren Abfall zeigt, der sich in dieser Studie in einer Differenz von im Schnitt 16,57 % zwischen Normalpersonen und Personen mit latentem Eisenmangel äußerte. 24,51 % der Probandinnen wiesen einen latenten Folsäuremangel, 13,13 % einen latenten Vitamin-B₁₂-Mangel auf. Lediglich die Serumkonzentrationen dieser Parameter waren erniedrigt, andere hämatologische Veränderungen im Sinne einer megaloblastären Anämie fehlten. Wir konnten zeigen, daß sich die erniedrigten Vitamin-B₁₂-Werte auf die Einnahme östrogenhaltiger Ovulationshemmer zurückzuführen ließen. Eine alimentäre Vitamin-B₁₂-Hypovitaminose schlossen wir aus, weil sie in unseren Breiten nur unter sehr extremen vegetarischen Bedingungen möglich ist. Wir konnten nicht nachweisen, daß es nach Einnahme östrogenhaltiger Ovulationshemmer zu einem Abfall von Serumfolatwerten kommt.

Die Möglichkeit alimentärer Folsäurehypovitaminosen sollte heute häufiger als früher in Betracht gezogen werden.

I N H A L T :

I.	Einleitung	1
II.	Methodik	3
	A. Probandengut	3
	B. Untersuchungsablauf	6
	C. Untersuchungsmethoden	8
	1. Blutbild	8
	2. Eisenuntersuchungen	10
	3. Folsäure-Bestimmungen	12
	4. Vitamin-B ₁₂ -Bestimmungen	13
III.	Ergebnisse	16
	A. Blutbilduntersuchungen	16
	B. Eisenuntersuchungen	20
	C. Folsäure- und Vitamin-B ₁₂ -Werte	34
	D. Folsäure- und Vitamin-B ₁₂ -Werte nach Einnahme von östrogenhaltigen Ovulationshemmern	38
IV.	Diskussion	47
V.	Zusammenfassung	73
VI.	Literaturverzeichnis	74
VII.	Lebenslauf	87



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555410_0022

I. EINLEITUNG

Von den zur Blutbildung notwendigen Stoffen verlangen in der klinischen Hämatologie vor allem das Eisen, Vitamin B₁₂ und Folsäure besondere Beachtung, weil erniedrigte Konzentrationen dieser Substanzen oft als Ursache für das klinische Bild der Anämie infrage kommen.

Vor allem das Eisen nimmt unter diesem Gesichtspunkt eine vorrangige Stellung ein. Der Eisenmangel, sowohl in seiner manifesten als auch in seiner latenten Form, wird als die derzeit häufigste Mangelkrankheit überhaupt bezeichnet (7, 76, 91), wobei vor allem Frauen wegen ihrer geringeren Kompensationsfähigkeit gegenüber Faktoren, die den Eisenstoffwechsel belasten, betroffen sind (13, 84, 91).

Der manifeste Eisenmangel umfaßt die normochrome und die hypochrome Eisenmangelanämie, wie sie seit langem bekannt sind und keine diagnostischen Schwierigkeiten darstellen.

Dahingegen erweist sich die Diagnose des latenten Eisenmangels oft als unsicher und kompliziert. Im allgemeinen werden ein unter die 80-µg/100-ml-Grenze abgesunkener Serumeisenwert und eine gleichzeitig erhöhte totale Eisenbindungskapazität auf 400 µg/100 ml als die entscheidenden Kriterien, die die Diagnose eines latenten Eisenmangels erlauben, angesehen (4). Arbeiten von HAUSMANN und Mitarbeitern (34) und SEIBOLD und Mitarbeitern (76) verdeutlichen jedoch die Problematik, Personen nur aufgrund der Bestimmung des Serumeisens und der totalen Eisenbindungskapazität als latent eisendefizitär einzuordnen. Im Verhalten beider Parameter gegeneinander ist oft keine ausreichende Systematik erkennbar, um in der Laborroutine nur ausschließlich durch die Messung dieser beiden Größen die Diagnose eines latenten Eisenmangels zu ermöglichen. Die vorliegende Studie will versuchen, die Aussagefähigkeit der totalen Eisenbindungskapazität als Diagnostikum bei leichten Eisenmangelzuständen näher zu untersuchen. Neben dem Eisen bestimmten wir Folsäure und Vitamin B₁₂ im Serum.

HERBERT (40) sieht den Folsäuremangel als häufigsten Vitaminmangel überhaupt an. Der latente Vitamin-B₁₂- bzw. Folsäuremangel ist in

letzter Zeit in seiner klinischen Bedeutung wieder stärker beachtet worden (18, 87), weil sich unter physiologischen sowie pathologischen Umständen wie Schwangerschaft, Alkoholabusus, chronischer Hä-molyse, Antiepileptika und eventuell auch oraler Kontrazeption leichter und schneller ein klinisch bedeutsamer Vitaminmangel entwickeln kann. Vor allem die Frage, ob östrogenhaltige Kontrazeptiva die Konzentration von Vitamin B₁₂ und Folsäure im Serum senken, wurde in jüngerer Zeit stärker diskutiert (51, 78, 82, 100). Die Ergebnisse dieser Arbeiten erlauben jedoch keine eindeutige Beantwortung dieser Frage. Da 44,5 Prozent der von uns untersuchten Probandinnen orale Kontrazeptiva nahmen, will die vorliegende Untersuchung versuchen, Aussagen zu dieser Problematik zu machen.

Zusammengefaßt lauten die Fragestellungen dieser Arbeit wie folgt:

1. Wie schwer und wie häufig sind Eisenmangelzustände bei jungen Frauen im Alter zwischen 18 und 29 Jahren?
Wie groß ist dabei der Anteil des latenten Eisenmangels?
2. Wie stark ist die diagnostische Aussagekraft der totalen Eisenbindungskapazität bei leichten Eisenmangelzuständen?
3. Wie schwer und wie häufig sind Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangelzustände bei jungen Frauen zwischen 15 und 29 Jahren? Wie beeinflusst die Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva die Serumkonzentration von Vitamin B₁₂ und Folsäure?

II. M E T H O D I K

A. P r o b a n d e n g u t

Für die Untersuchung stellten sich insgesamt 111 junge Frauen im Alter zwischen 15 und 29 Jahren zur Verfügung.

Die Gesamtgruppe setzte sich aus zwei Untergruppen zusammen. Die eine wurde von 75 Schülerinnen des Sankt-Michael-Gymnasiums in Ahlen (Westfalen) im Alter zwischen 15 und 20 Jahren gebildet, die andere bestand aus 36 Studentinnen Münsteraner Wohnheime. Das Alter dieser zweiten Probandinnengruppe streute zwischen 19 und 29 Jahren.

Die Auswahl der Versuchspersonen war nur an ein Kriterium gebunden: Das Alter der Probandinnen mußte sich an dem Richtalter von 20 Jahren orientierten, wobei leichte Schwankungen nach oben oder unten akzeptiert wurden. Ansonsten erfolgte die Auswahl rein zufällig. Aufgrund organisatorischer Schwierigkeiten konnten nicht bei jeder Probandin Serumeisen, Folsäure und Vitamin B₁₂ bestimmt werden. So ergaben sich für die einzelnen Parameter unterschiedlich große Versuchsreihen.

Tabelle 1 zeigt die Altersverteilung der Gruppen, bei denen Serumeisen, Folsäure und Vitamin B₁₂ bestimmt wurden.

44 Probandinnen gaben an, seit mindestens 6 Monaten orale Kontrazeptiva zu nehmen. Tabelle 2 zeigt die Handelsnamen der einzelnen Präparate, ihre Östrogenkonzentrationen sowie die Zahl der Probandinnen, die die einzelnen Präparate einnahmen.

Tabelle 3 zeigt die Altersverteilung dieser 44 Probandinnen.

Serum - Eisen

Alter	18	19	20	21	22	23	24	25	26	29
Anzahl	35	9	13	3	9	7	1	2	1	1

Folsäure im Serum

Alter	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	29
Anzahl	1	11	18	24	9	11	3	9	7	1	2	1	1

Vitamin B₁₂ im Serum

Alter	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	29
Anzahl	1	11	18	25	9	11	3	9	7	1	2	1	1

Tabelle 1: Altersverteilung der Probandinnen bei den Gruppen,
in denen jeweils Serumeisen, Folsäure im Serum und
Vitamin B₁₂ im Serum bestimmt wurden.

Präparat	Östrogenkonzentration (mg)	Zahl
Mikrogynon	0,03	4
Yermonil	0,04	4
Neogynon	0,05	6
Eugynon	0,05	4
Sequillar	0,05	8
Lyndiol	0,05	4
Stediril	0,05	2
Ovanon	0,08	6
Oraconal	0,1	4

Tabelle 2: Handelsnamen und Östrogenkonzentrationen oraler Kontrazeptiva sowie Zahl der Probandinnen, die die einzelnen Präparate einnahmen.

Alter	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	29
Anzahl	2	4	5	5	8	3	7	6	1	2	1

Tabelle 3: Altersverteilung der Probandinnen, die orale Kontrazeptiva nahmen.

B. U n t e r s u c h u n g s a b l a u f

Die erste Gruppe von 75 Probandinnen des Sankt-Michael-Gymnasiums in Ahlen wurde am 22.11.1975 an Ort und Stelle untersucht. Vorher hatten Elternschaft der zum Teil noch minderjährigen Schülerinnen und Schulleitung ihr Einverständnis gegeben. Die gewonnenen Proben wurden sofort im klinischen Labor des Sankt-Franziskus-Hospitals in Ahlen weiterverarbeitet. Die zweite Gruppe von 36 Münsteraner Studentinnen wurde am 25. und 26.11.1975 jeweils vormittags untersucht. Die gewonnenen Proben wurden sofort anschließend im hämatologischen Labor der Poliklinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Münster verarbeitet.

Allen 111 Probandinnen wurde nach der Untersuchung ein Fragebogen überreicht, der abklären sollte, inwiefern bei ihnen anämische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit sowie spezifischere Frühsymptome eines Eisen-, Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangels wie Mundwinkelrhagaden, Paraesthesien oder Zungenbrennen vorgekommen waren. Ein Muster dieses Fragebogens zeigt Tabelle 4.

Alle Probandinnen erschienen morgens nüchtern zur Untersuchung, weil die in der Nahrung vorhandenen Konzentrationen von Eisen, Folsäure und Vitamin B₁₂ ausreichen würden, um die Blutserumkonzentrationen dieser Stoffe auf ein fälschlich hohes Niveau zu heben.

Jeder Probandin wurden im Schnitt 10-12 cm³ Blut aus einer Armvene entnommen, die in ein eisenfreies Röhrchen und ein Plastikröhrchen abgefüllt und anschließend zentrifugiert wurden. Die gewonnenen Seren wurden tiefgefroren und lichtsicher verschlossen.

Aus dem Serum des eisenfreien Röhrchens wurden Eisen, Transferrin und die latente Eisenbindungskapazität bestimmt, während das Serum des Plastikröhrchens zur Bestimmung von Folsäure und Vitamin B₁₂ diente.

Welche der folgenden Symptome konnten Sie im letzten Jahr oder aber auch heute noch hin und wieder oder dauernd bei sich selbst beobachten? Bitte ankreuzen!

Leistungsabfall	a) im Unterricht (Schulnoten)	0
	b) im Sportunterricht (Kurzatmigkeit)	0
Kopfschmerzen		0
Blässe		0
Müdigkeit		0
Konzentrationsschwäche		0
Schwindel- oder Ohnmachtsanfälle		0
kleine, schmerzhaft Mundwinkelrisse		0
Haarausfall, Haarbildungs- oder Haarwachstumsstörungen		0
Hohlnägel, andere Nagelveränderungen		0
Zungenbrennen		0
'Ameisenkribbeln' in Armen und Beinen		0
Gehstörungen, Schwächegefühl der Muskulatur		0
Entzündungen der Mundschleimhaut		0
Traten (treten) diese Symptome bei Ihnen dauernd oder öfter		0
	oder nur hin und wieder auf?	0
Welche Medikamente haben Sie zur Zeit der Blutuntersuchung		
	eingenommen?	0
Trat aufgrund der Medikamenteneinnahme (z.B. Eisentabletten)		
	eine Besserung obiger Symptome ein?	0

Tabelle 4: Muster eines Fragebogens, der den Probandinnen zur Abklärung anämischer Symptome vorgelegt wurde.

Außerdem wurde jeder Probandin Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen, das zum einen in eine vorbereitete isotonische Kochsalzlösung pipettiert wurde, zum anderen zur Herstellung eines Blutausstriches diente.

Aus der mit Blut durchmischten, isotonischen Kochsalzlösung bestimmten wir Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Leukozytenzahl.

C. Untersuchungsmethoden

1. Blutbild

a. Erythrozyten

Die Erythrozytenzahl wurde mittels eines Coulter-Counters, Modell ZF, bestimmt. Das Prinzip der elektronischen Zählung wird am besten durch die nachfolgende Zeichnung dargestellt:

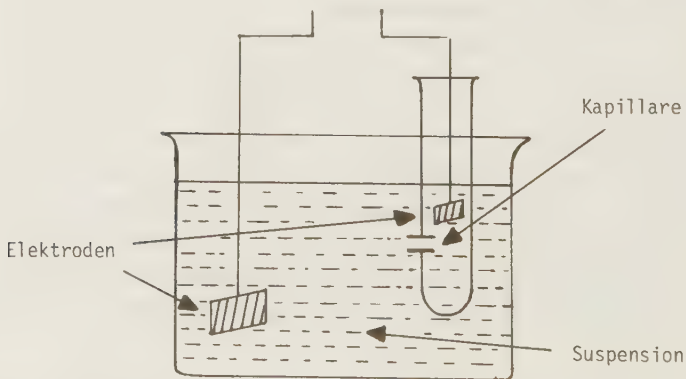


Abb. 1

Blutkörperchen haben im Vergleich zu verdünnten Elektrolytlösungen nur eine sehr geringe Leitfähigkeit für den elektrischen Strom. In einem Becher (s. Abb. 1) befindet sich das mit einer auf pH 7.4 gepufferten, isotonen Kochsalzlösung verdünnte Blut, in das die äußere Elektrode eines Stromkreises eintaucht. Über eine kapilläre Öffnung steht die Flüssigkeit mit dem inneren Elektrodenraum in Verbindung. Wird die Blutkörperchensuspension durch die Kapillare hindurchgesaugt, so ergibt jedes durchtretende Partikelchen eine Widerstandsänderung, deren Größe seinem Volumen proportional ist. Diese Impulse werden elektronisch gezählt und in Erythrozyten/ μ l Blut umgerechnet.

b. Hämatokrit

Zur Bestimmung des Hämatokrits wurde ebenfalls ein Coulter-Counter, Modell ZF, benutzt. Bei der Erythrozytenzählung erfolgte gleichzeitig die Messung des Hämatokrits, weil die Widerstandsänderung, die durch jede durch die Kapillaröffnung durchtretende Zelle hervorgerufen wird, kein konstanter Impuls ist, sondern in ihrer Höhe Funktion der Zellgröße und damit umrechenbar auf Hämatokrit ist.

c. Leukozytenzahl

Die Zählung der Leukozyten wurde mittels eines Coulter-Counters, Modell ZF, vorgenommen. Da der Zähler nicht zwischen Erythrozyten und Leukozyten unterscheiden kann, müssen vor dem Meßvorgang die Erythrozyten durch Zusatz von ZAP-O-GLOBIN-Lösung hämolysiert werden.

Fehlerquellen ergeben sich aus der Tatsache, daß das Zählverfahren nicht spezifisch für eine bestimmte Zellart ist. So werden beispielsweise eventuell vorhandene kernhaltige Erythrozytenvorstufen mitgezählt sowie alle Verunreinigungen, deren Partikelgröße sich auf dem gleichen Niveau befindet wie die Größe der Blutzellen.

d. Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration wurde im Anschluß an den Meßvorgang im Coulter-Counter photometrisch in einem Hämoglobinometer der Firma Coulter bestimmt.

e. Blutausschmear

Nach Stich mit einer Lanzette in die hyperämisierte Fingerbeere wurde ein kleiner Blutstropfen mit dem Rand eines geschliffenen Deckglases aufgenommen und auf einem entfetteten und staubfreien Objektträger ausgestrichen. Danach wurde das Präparat an der Luft getrocknet.

Die Differenzierung der Blutzellen und Zellorganellen erfolgte in der panoptischen Färbung nach PAPPENHEIM. Dabei erscheint das rote Blutbild in einem eosinophilen Rot und das weiße Blutbild inklusive Monozyten in einem basophilen Blauviolett.

Außerdem wurde von jeder Probandin ein Differentialblutbild ausgezählt, wobei neutrophile Granulozyten, Stäbker-nige und Jugendliche, basophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten sowie Monozyten differenziert wurden.

2. Eisenuntersuchungen

a. Serumeisen

Die quantitative Bestimmung von Serumeisen wurde über ein Verfahren mit vorheriger Enteiweißung bestimmt. Eisen ist in dreiwertiger Form an Transferrin gebunden. Da die Affinität des dreiwertigen Eisens zum Transferrin sehr groß ist, muß das Eisen vor der Enteiweißung vom Transportprotein abgelöst werden. Das wird durch eine Denaturierung des Proteins mit Trichloressigsäure erreicht. Dann folgt eine Reduktion des freigesetzten Eisens von der dreiwertigen in die zweiwertige Form, weil dreiwertiges Eisen nur über relativ unempfindliche Methoden gemessen werden kann.

Zweiwertiges Eisen hingegen reagiert sehr gut mit Komplexbildnern - in diesem Falle wurde Bathophenanthrolin benutzt -, deren Konzentration sehr empfindlich im Photometer gemessen werden kann. Diese Methode ist in Abwesenheit von Hämoglobin spezifisch für das an Transferrin gebundene Eisen. Die wichtigste Fehlerquelle ist die Kontamination von Leerwerten, Standard- oder Bestimmungsansätzen mit Eisen durch Verunreinigungen an Spritzen und Kanülen, Transportgefäßen usw. Durch Verwendung von Einmalartikeln wurde diese Fehlerquelle weitgehend vermieden. Weiter wurden hämolytische Seren von der Bestimmung ausgeschlossen. Durch Hämolyse wird das intrazellulär an Hämoglobin gebundene Eisen frei und führt zu falsch hohen Werten.

b. Latente Eisenbindungskapazität

Die latente Eisenbindungskapazität ist die Menge an Eisen, ausgedrückt in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, die das im Serum befindliche Transferrin zusätzlich binden kann. Sie wurde mit Hilfe des Res-O-Mat-⁵⁹Fe-Testes bestimmt. Das Testserum wurde mit einem Überschuß an mit ⁵⁹Fe radioaktiv markierter Eisen-III-Ammonium-Citratlösung versetzt; nach Inkubation zur Absättigung der freien Bindungsstellen wurde das überschüssige, nicht gebundene radioaktive Eisen entfernt und die im Serum verbleibende, gebundene ⁵⁹Fe-Aktivität mit einem Gammazähler gemessen. Aus der Messung der insgesamt zugegebenen Aktivität und der gebundenen ergibt sich unter Berücksichtigung der vorgegebenen Eisenkonzentration die latente Eisenbindungskapazität. Diese Methode hat den Vorteil, durch hämolytische Seren nicht beeinflusst zu werden.

c. Totale Eisenbindungskapazität

Die totale Eisenbindungskapazität ist die Menge an Eisen, ausgedrückt in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, die das im Serum befindliche Transferrin insgesamt binden kann. Die totale Eisenbindungskapazität wurde auf rein rechnerischer Ebene durch Addition des Serumeisenspiegels und der latenten Eisenbindungskapazität ermittelt.

d. Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung stellt in Prozent die durch Eisen abgesättigte Transferrinmenge dar und wird auf rein rechnerischem Wege nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{Transferrinsättigung(\%)} = \frac{\text{Serumeisen } (\mu\text{g}/100 \text{ ml}) \times 100}{\text{totale Eisenbindungskapazität } (\mu\text{g}/100 \text{ ml})}$$

e. Transferrin

Die quantitative Bestimmung des Transferrins im Serum erfolgte durch den Immuno-Plate-III-Radial-Immunodiffusion-Test. Der Boden der Immuno-Plate ist bedeckt mit einem Gel, das einen Antikörper - in diesem Fall Anti-Transferrin - enthält. In eine zentrale Aussparung der Platte wird mittels einer feinen Pipette eine genau definierte Menge Serum eingebracht, die das Antigen - in diesem Fall Transferrin - enthält. Die Platte wird inkubiert, wobei Zeit der Bebrütung und Temperatur genau festgelegt sind. Das Serum und das darin enthaltene Transferrin diffundieren durch das Gel, und durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion gibt es eine ringförmige Präzipitation. Der Durchmesser dieser Zone ist eine Funktion der Konzentration des Transferrins.

3. Folsäurewerte

Für die quantitative Bestimmung von Folsäure wurde der SCHWARZ/MANN-Folsäure-Radioassay-Kit (^{125}Jod) benutzt. Dieser Radioassay wendet das Prinzip der kompetitiven Hemmung der Bindung zwischen mit ^{125}Jod radioaktiv markierter Folsäure (Tracer) und spezifischem Bindungsprotein durch nicht radioaktiv markierte Folsäure an. Man setzt einer bekannten, standardisierten Menge von spezifischem Bindungsprotein und Tracer eine unbekannte Menge nicht markierter Folsäure zu. Das Bindungsprotein bindet den Tracer

und die nicht markierte Folsäure in einem Verhältnis, das von der Konzentration der nicht markierten Folsäure abhängig ist. Je höher diese Konzentration ist, desto niedriger ist die des an das Bindungsprotein gebundenen Tracers. Nachdem freie Folsäure und freier Tracer an Dextrankohle absorbiert und abzentrifugiert worden sind, wird die übriggebliebene Radioaktivität im Überstand in einem Scintillationszähler gemessen. Eine Standardkurve wird dargestellt und die in der Probe befindliche Folsäurekonzentration anhand der Standardkurve bestimmt. Bei der Durchführung der Folsäurebestimmung mußte darauf geachtet werden, daß alle Reagenzien Zimmertemperatur hatten; darüber hinaus war wichtig, daß die Ansätze bei der Bestimmung nicht allzu lange dem Licht ausgesetzt waren, weil Folsäure sich unter Lichteinfluß zersetzt.

4. Vitamin-B₁₂-Werte

Für die quantitative Bestimmung von Vitamin B₁₂ im Serum wurde der SCHWARZ/MANN-Radioassay-Kit (⁵⁷Co) benutzt. Dieser Assay beruht auf dem gleichen Prinzip der kompetitiven Proteinbindung wie der Folsäure-Radioassay-Kit (¹²⁵Jod). Als spezifisches Bindungsprotein für Vitamin B₁₂ dient der 'intrinsic factor', dessen Bindungsstellen gleiche Affinität zu mit ⁵⁷Co markiertem und nicht radioaktiv markiertem Vitamin B₁₂ haben.

Der Radioassay bringt, verglichen mit der früher üblichen mikrobiologischen Bestimmung, bestens vergleichbare Resultate und hat darüber hinaus den Vorteil, nicht durch eventuell vorhandene Konzentrationen von Antibiotika, Antimetaboliten und Tranquilizern, die alle das Wachstum von Mikroorganismen beeinflussen können, gestört zu werden.

Da 10 der 81 Probandinnen, bei denen Eisenuntersuchungen durchgeführt wurden, zum Zeitpunkt der Untersuchung Eisenpräparate einnahmen, wobei die genaue Zeitdauer der Einnahme nicht bekannt war, stellte sich die grundsätzliche Frage, wie oder ob überhaupt diese Werte berücksichtigt werden sollten.

Die Vermutung liegt nahe, daß die behandelnden Ärzte vor der Verschreibung dieser Medikamente zumindest einen erniedrigten Serumeisenspiegel, möglicherweise aber auch erniedrigte Werte bei Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl fanden. Deswegen wurde bei der Darstellung der Ergebnisse der Blutbild- und Eisenuntersuchungen und der anschließenden Diskussion wie folgt verfahren: Einerseits wurden diese 10 Werte bei den Parametern Serumeisen, latente Eisenbindungskapazität, Transferrinsättigung, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit nicht berücksichtigt. Die ausgerechneten Prozentzahlen und Mittelwerte beziehen sich somit auf eine Gesamtgruppe von 71 Probandinnen. Andererseits wurden diese 10 Werte, was der größeren Wahrscheinlichkeit entspricht, den jeweils erniedrigten Werten bei Eisen, latenter Eisenbindungskapazität, Transferrinsättigung, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit zuaddiert, so daß sie den Prozentsatz an erniedrigt gefundenen Werten bei diesen Parametern vergrößerten. Die sich so neu ergebenden Prozentzahlen wurden den anderen gegenübergestellt, aber in Klammern gesetzt. Sie beziehen sich auf eine Gesamtgruppe von 81 Probandinnen.

Innerhalb der Fragestellung dieser Studie nach der Häufigkeit von latenten und manifesten Eisenmangelzuständen bei jungen Frauen mußte festgelegt werden, nach welchen Gesichtspunkten eine Frau als latent oder manifest eisendefizitär eingestuft werden sollte. Dazu wurden der Serumeisenwert und der Hämoglobinwert zur Aufteilung der Gesamtgruppe in eine Gruppe N (Serumeisenspiegel $\geq 80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Hämoglobin $\geq 12 \text{ g}/100 \text{ ml}$) und eine Gruppe LA (Serumeisenspiegel $< 80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Hämoglobin $\geq 12 \text{ g}/100 \text{ ml}$) sowie eine Gruppe M (Serumeisenspiegel $< 80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Hämoglobin $< 12 \text{ g}/100 \text{ ml}$) herangezogen (s. Tabelle 5). Die Abkürzungen N, LA und M stehen für:

N = Normalpersonen

LA = Personen mit latentem Eisenmangel

M = Personen mit manifestem Eisenmangel

Zur Differenzierung der Gesamtgruppe in die Gruppen N, LA und M bleibt folgendes anzumerken:

Die Grenze von $80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ wurde sehr starr gehandhabt. So kamen zum Beispiel Serumeisenwerte von 81 oder $83 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ vor, gleichzeitig

wiesen die zusätzlich ausgewerteten Parameter auf einen latenten Eisenmangel in dem Sinne hin, daß die latente Eisenbindungskapazität deutlich erhöht und die Transferrinsättigung stark erniedrigt waren. Diese Werte wurden aus Gründen der leichteren statistischen Handhabung in die Gruppe der Normalpersonen hineingenommen.

III. E R G E B N I S S E

A. Blutbilduntersuchungen

Bei wievielen Personen besteht eine manifeste Anämie?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde als entscheidendes Kriterium die Hämoglobinkonzentration herangezogen und daneben Erythrozytenzahl und Hämatokrit ausgewertet.

Als manifest anämisch wurden diejenigen Probandinnen eingestuft, deren Hämoglobinkonzentration 12 g/100 ml unterschritt.

Abbildung 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Einzelhämoglobinwerte in g/100 ml bei 80 jungen Frauen im Alter von 18 - 29 Jahren. Das mittlere Alter betrug 20,4 Jahre. Der Mittelwert lag bei 13,24 g/100 ml, die mittlere Streuung der Werte bei 0,86 g/100 ml. Der Hämoglobinwert von 12 g/100 ml wurde von 4 Probandinnen unterschritten. Das entspricht einem Prozentsatz von 7,14% (17,5%). Keiner der Werte unterschritt eine Hämoglobinkonzentration von 11 g/100 ml.

Abbildung 3 zeigt den Hämatokrit in % bei 80 jungen Frauen im Alter von 18 - 29 Jahren, wobei das mittlere Alter 20,4 Jahre betrug. Der Mittelwert lag bei 37,48%, die mittlere Streuung der Werte bei 3,51%. Der untere Grenzwert betrug 33%. Dieser Wert wurde von 7 Probandinnen unterschritten. Das entspricht einem Prozentsatz von 10% (21,25%).

Der Grenzwert von 33% liegt tiefer als üblicherweise in der Literatur beschrieben wird, entspricht aber dem Routinearbeitswert des Coulter-Counters, mit dem die Bestimmung durchgeführt wurde.

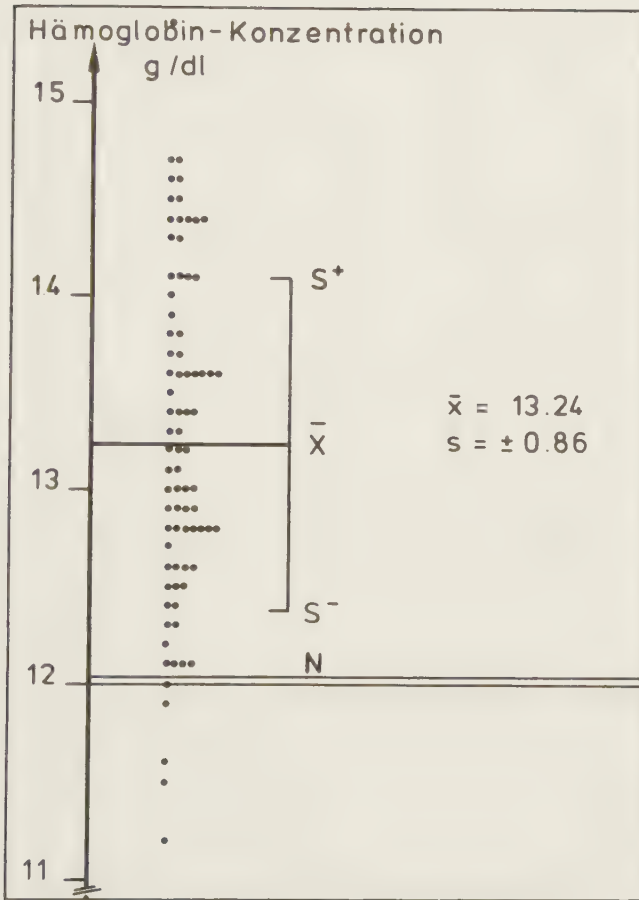


Abbildung 2: Ergebnisse der Hämoglobinmessung der 80 Probandinnen
(N = untere Normgrenze)

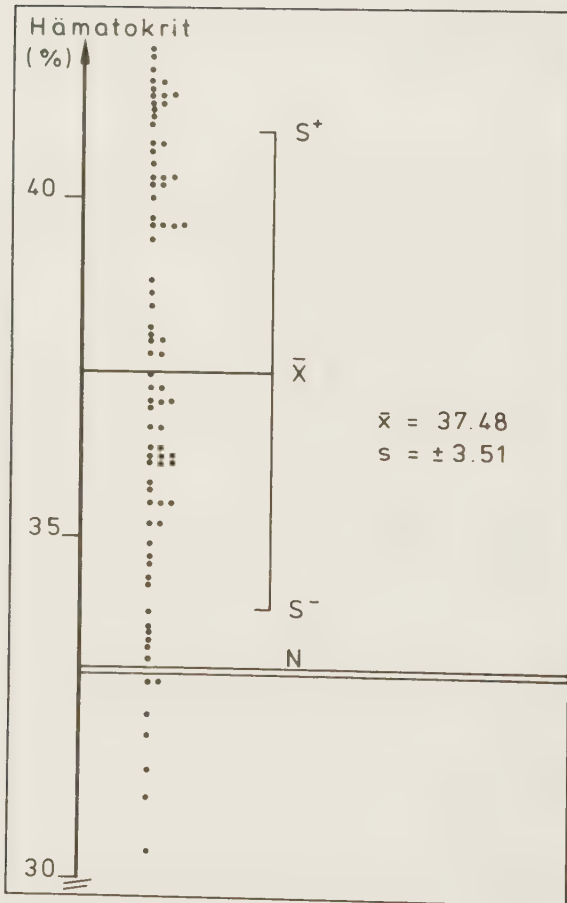


Abbildung 3: Ergebnisse der Hämatokritmessung der 80 Probandinnen
(N = untere Normgrenze)

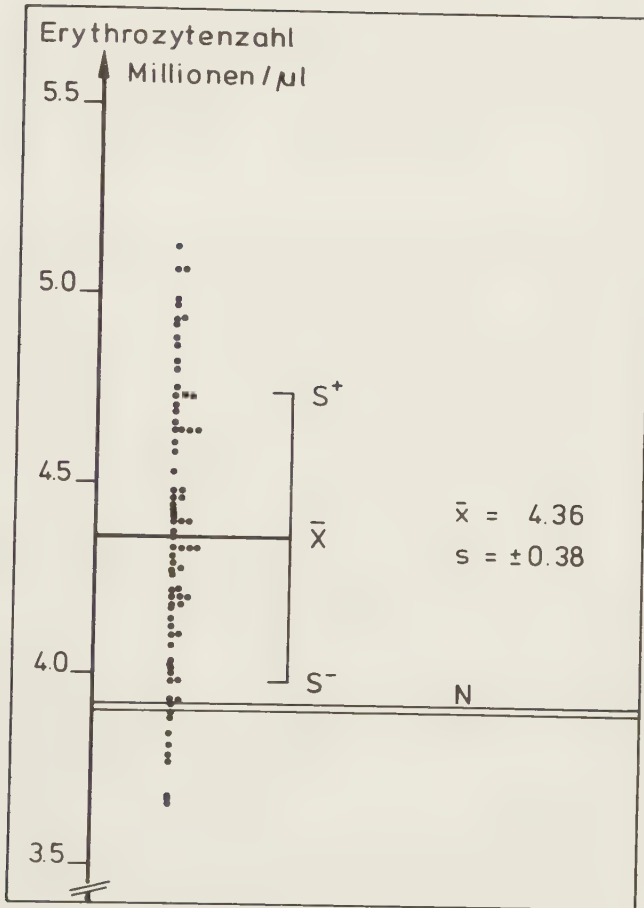


Abbildung 4: Ergebnisse der Zählung der Erythrozyten der 80 Probandinnen (N = untere Normgrenze)

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Erythrozyten in Millionen/ μ l Blut bei 80 jungen Frauen. Das mittlere Alter betrug 20,4 Jahre. Der Mittelwert lag bei 4,36 Millionen/ μ l Blut, die mittlere Streuung der Werte bei 0,38 Millionen/ μ l Blut. Dieser Wert wurde von 9 Probandinnen unterschritten. Das entspricht einem Prozentsatz von 12,86% (23,75%). Keiner der Werte unterschritt eine Zahl von 3,5 Millionen/ μ l Blut.

B. Eisenuntersuchungen

1. Darstellung der Parameter Serumeisen, latente Eisenbindungskapazität, Transferrin und Transferrinsättigung

Abbildung 5 zeigt die Einzelwerte des Serumeisenspiegels in μ g/100 ml bei 71 jungen Frauen im Alter von 18 - 29 Jahren. Das mittlere Alter betrug 20,4 Jahre. Der Mittelwert lag bei 100,14 μ g/100 ml, die mittlere Streuung der Werte bei 34,39 μ g/100 ml. Als unterer, noch normaler Serumeisenspiegel wurde ein Wert von 80 μ g/100 ml zugrundegelegt. Dieser Wert wurde von 22 Probandinnen unterschritten. Das entspricht einem Prozentsatz von 30,99% (39,51%). Der niedrigste gemessene Serumeisenwert betrug 38 μ g/100 ml. 17 der 22 erniedrigten Werte lagen zwischen 50 μ g/100 ml und 80 μ g/100 ml.

Abbildung 6 zeigt die Einzelwerte der latenten Eisenbindungskapazität in μ g/100 ml bei 71 jungen Frauen im Alter von 18 - 29 Jahren. Das mittlere Alter betrug 20,4 Jahre. Der Mittelwert lag bei 211,77 μ g/100 ml, die mittlere Streuung der Werte bei 62,95 μ g/100 ml.

13 Probandinnen, das entspricht 18,31% (28,4%), lagen über dem oberen Grenzwert von 250 μ g/100 ml, wobei der höchste Wert 336 μ g/100 ml betrug.

Der Normbereich lag zwischen 150 μ g/100 ml und 250 μ g/100 ml.

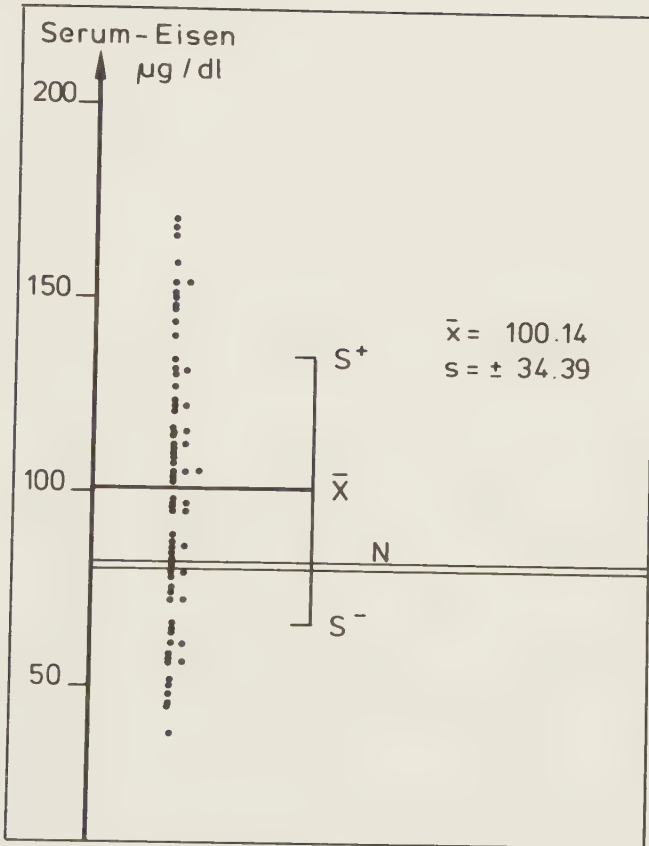


Abbildung 5: Ergebnisse der Eisenbestimmung im Serum der 71 Probandinnen (N = untere Normgrenze)

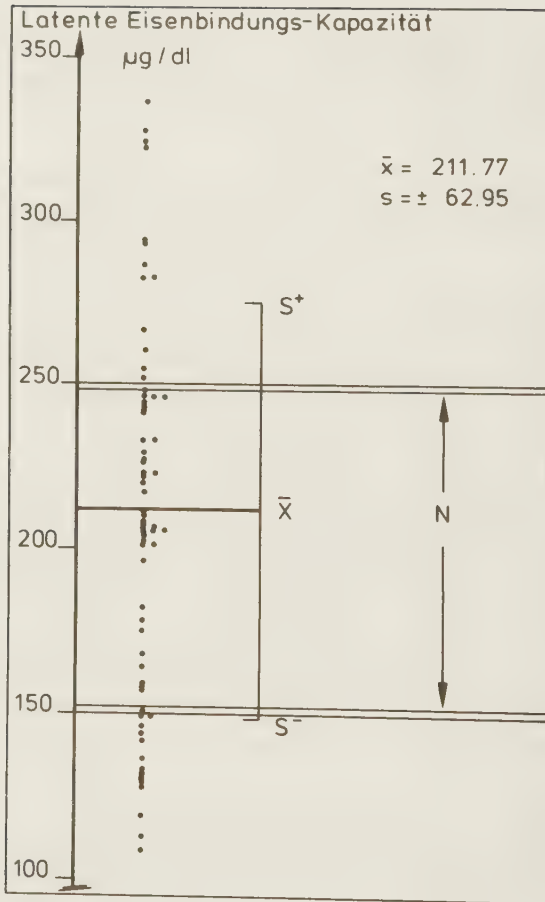


Abbildung 6: Ergebnisse der Bestimmung der latenten Eisenbindungs-kapazität der 71 Probandinnen
(N = Normbereich)

Abbildung 7 zeigt die Einzelwerte der Transferrinkonzentration in mg/dl bei 81 jungen Mädchen im Alter von 18 - 29 Jahren. Das mittlere Alter betrug 20,4 Jahre. Der Mittelwert lag bei 303,26 mg/dl, die mittlere Streuung der Werte bei 39,89 mg/dl. Der Normalbereich lag zwischen 150 und 300 mg/dl. Danach wären die gemessenen Werte als leicht erhöht zu betrachten.

Allerdings unterliegt die Methode einem gewissen Fehlerbereich. Standardtransferrinkonzentrationen wurden mit dem Immuno-Plate-III-Radial-Immunodiffusion-Test und einem Vergleichstest bestimmt, wobei der Korrelationskoeffizient zwischen 0,64 und 0,938 schwankte. Dieses Ergebnis relativiert unsere Werte hinsichtlich ihrer absoluten Höhe.

Insgesamt muß der Mittelwert der Gesamtgruppe als im Normbereich befindlich bewertet werden, weil ein Vergleichsmittelwert, gebildet von 47 Probandinnen, die weder einen erniedrigten Serum-eisen- noch Hämoglobinwert aufwiesen, mit 301,93 mg/dl auf absolut vergleichbarem Niveau lag. Damit kann eine mögliche Ursache erhöhter Transferrinwerte - der Eisenmangel - ausgeschlossen werden. Es zeigt sich, daß sich in der Häufigkeitsverteilung der Einzelwerte (Abbildung 7) keine auffällige Anhäufung von Werten auf einem erhöhten Niveau findet, die für einen erhöhten Gesamtmittelwert verantwortlich zu machen wäre.

Abbildung 8 zeigt die Einzelwerte der Transferrinsättigung in % bei 71 jungen Frauen im Alter von 18 - 29 Jahren. Das mittlere Alter betrug 20,4 Jahre. Der Mittelwert lag bei 32,98%, die mittlere Streuung der Werte bei 11,41%. In der Literatur (34) wird ein Normbereich von 20 - 60% angegeben. Der untere Grenzwert von 20% wurde von 11 Probandinnen unterschritten. Das entspricht einem Prozentsatz von 15,49% (25,93%). Es fällt auf, daß sich der größte Teil der Werte, nämlich 57,7%, in der unteren Hälfte des Normbereichs, d.h. zwischen 20% und 40%, aufhalten. Die obere Grenze von 60% wurde von keiner Probandin überschritten.

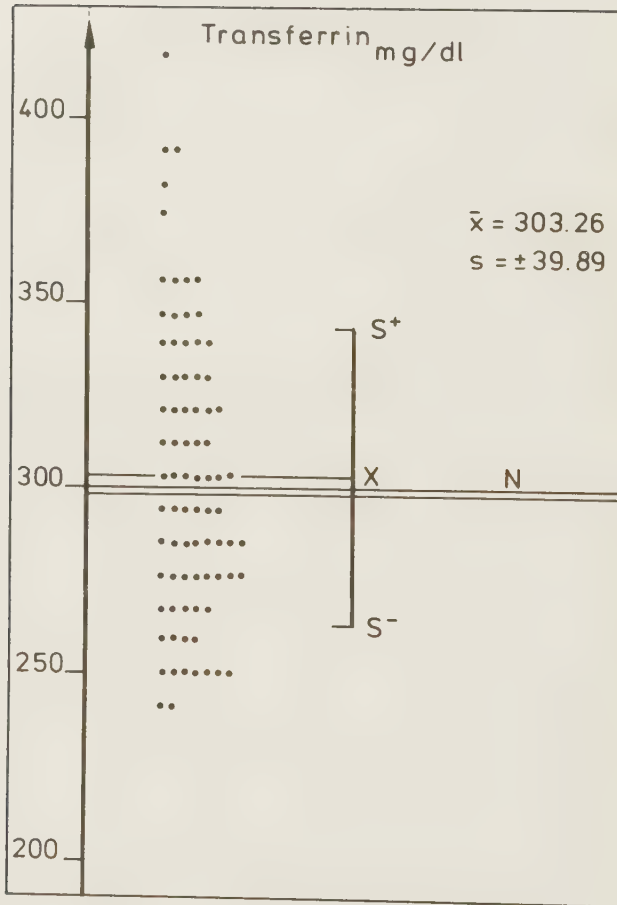


Abbildung 7: Ergebnisse der Transferrinmessung der 80 Probandinnen
(N = Normbereich)

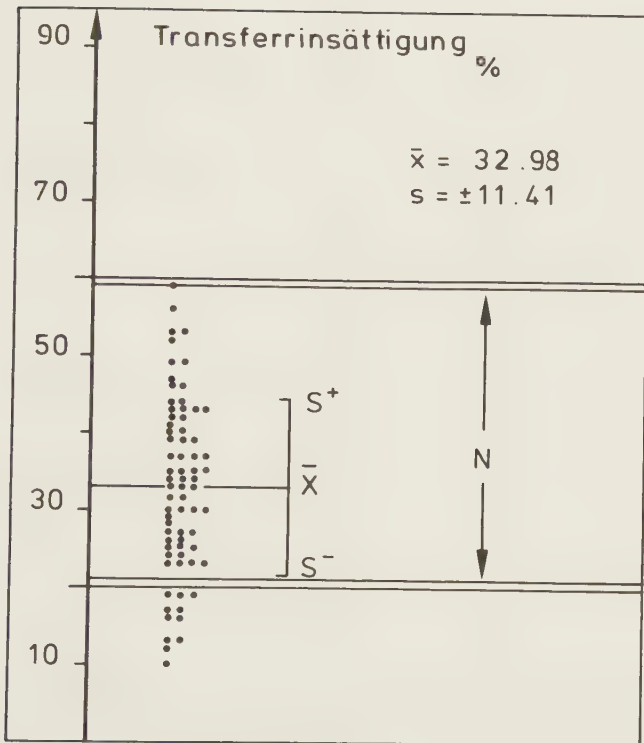


Abbildung 8: Ergebnisse der Transferrinsättigung der 71 Probandinnen
(N = Normbereich)

Bei der Betrachtung der roten Blutkörperchen unter dem Mikroskop waren keine Anzeichen einer ausgeprägten Mikrozytose noch Anulozytose zu beobachten.

2. Wie groß ist der Anteil des manifesten und latenten Eisenmangels in der Gesamtgruppe?

Tabelle 5 zeigt die Gegenüberstellung der drei Gruppen N (Normalpersonen), LA (latenter Eisenmangel) und M (manifeste Eisenmangel) bezüglich der Mittelwerte der Parameter Serumeisen, latente Eisenbindungskapazität, totale Eisenbindungskapazität, Transferrin, Transferrinsättigung, Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl. Die Gruppe N umfaßt 49 Personen (69%), die Gruppe LA 21 Personen (29,6%) und die Gruppe M 1 Person (1,4%). Die Werte der 10 Probandinnen, die Eisenpräparate einnahmen, wurden bei der Aufstellung von Tabelle 5 nicht berücksichtigt. Man sieht im direkten Vergleich der Gruppe N mit der Gruppe LA eine deutlich erhöhte latente Eisenbindungskapazität sowie eine klar erniedrigte Transferrinsättigung seitens der Gruppe LA. Die Unterschiede bezüglich beider Parameter waren im t-Test deutlich signifikant. Die totale Eisenbindungskapazität und die Transferrinkonzentration bewegten sich auf vergleichbarem Niveau und zeigten im t-Test keine signifikanten Differenzen. Dasselbe gilt für Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit sowie Erythrozytenzahl.

Laut allgemein akzeptierter Definition ist der latente Eisenmangel gekennzeichnet durch ein Absinken des Serumeisenwertes unter $80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und ein Ansteigen der totalen Eisenbindungskapazität auf $400 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Ergebnisse dieser Studie dahingegen verdeutlichen die Problematik der Stadieneinteilung des Eisenmangels anhand bisher benutzter Kriterien, denn die Mittelwerte der totalen Eisenbindungskapazität und des Transferrins zeigen in Tabelle 5 und Abbildung 11 bei Personen mit erniedrigten Serumeisenwerten keine Erhöhung im direkten Vergleich mit denen der Gruppe der Normalpersonen. Eine Großzahl von Probandinnen mit erniedrigten Serumeisenwerten könnte weder in die Gruppe des

	GRUPPE N (n=49)	GRUPPE LA (n=21)	GRUPPE M (n=1)
Serumeisen ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)			
$\bar{x}$	118,1	62,81	51,0
s_2	24,72	11,89	
s^2	610,87	141,42	
Latente Eisenbindungs- kapazität ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)			
$\bar{x}$	197,95	241,94	246,6
s_2	53,32	74,54	
s^2	4393,95	5590,75	
Totale Eisenbindungs- kapazität ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)			
$\bar{x}$	316,05	305,75	315,6
s_2	55,04	68,79	
s^2	3029,94	4732,10	
Transferrin (mg/dl)			
$\bar{x}$	301,93	301,18	267,0
s_2	37,07	47,60	
s^2	1374,07	2265,84	
Transferrinsättigung(%)			
$\bar{x}$	38,19	21,62	16,16
s_2	8,83	7,19	
s^2	77,97	51,69	
Hämoglobin ($\text{g}/100 \text{ ml}$)			
$\bar{x}$	13,36	13,16	11,5
s_2	0,87	0,79	
s^2	0,77	0,62	
Hämatokrit (%)			
$\bar{x}$	38,0	36,64	31,6
s_2	2,9	3,29	
s^2	8,41	10,82	
Erythrozyten ($\text{Mill.}/\mu\text{l}$)			
$\bar{x}$	4,39	4,35	3,67
s_2	0,36	0,37	
s^2	0,13	0,14	

Tabelle 5: Vergleich der Parameter Serumeisen, latente Eisenbindungs-
kapazität, totale Eisenbindungskapazität, Transferrin,
Transferrinsättigung, Hämoglobin, Hämatokrit sowie der Ery-
throzytenzahl bei der Gruppe N, der Gruppe LA und der
Gruppe M.

latentem Eisenmangels - dafür zeigt die totale Eisenbindungs-kapazität keine Mitreaktion - noch in die Gruppe des prälatenten Eisenmangels - dafür liegt der Serumeisenwert unter $80 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - eingeordnet werden.

Abbildung 9 stellt die Gruppen N und LA bezüglich des Mittelwertes und der Standardabweichung der Serumeisenkonzentration einander gegenüber. Der Mittelwert bei Gruppe N lag bei $118,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die Standardabweichung bei $24,72 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Der Mittelwert bei Gruppe LA lag bei $62,81 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die Standardabweichung bei $11,89 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Abbildung 10 stellt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppen N und LA bezüglich der latenten Eisenbindungs-kapazität einander gegenüber. Der Mittelwert der Gruppe N lag bei $197,95 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die mittlere Streuung der Werte bei $53,32 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Der Mittelwert der Gruppe LA lag bei $241,94 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die mittlere Streuung bei $74,54 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Mittelwerte beider Gruppen waren im t-Test mit $p < 0.01$ signifikant different.

Abbildung 11 stellt die Gruppen N und LA bezüglich des Mittelwertes und der Standardabweichung der totalen Eisenbindungs-kapazität einander gegenüber. Der Mittelwert der Gruppe N lag bei $316,05 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die Standardabweichung bei $55,04 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Der Mittelwert der Gruppe LA lag bei $304,75 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die Standardabweichung bei $68,79 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Mittelwerte zeigten im t-Test mit $p > 0.1$ keine signifikanten Differenzen.

Abbildung 12 vergleicht die Mittelwerte und mittleren Streuungen der Transferrinsättigung bei Gruppe N und Gruppe LA. Der Mittelwert der Gruppe N lag bei $38,19\%$, die Standardabweichung bei $8,83\%$. Der Mittelwert der Gruppe LA lag bei $21,62\%$, die Standardabweichung bei $7,19\%$. Die Mittelwerte beider Gruppen waren im t-Test mit $p < 0.001$ hochsignifikant different.

Es muß bei einer abschließenden Bewertung spekulativ bleiben, ob die nicht berücksichtigten 10 Werte der Gruppe LA oder M zuzuordnen sind. Auf jeden Fall erhöhen sie den Anteil derjenigen, die Laborbefunde von seiten des Eisenstoffwechsels im Sinne

eines Eisenmangels aufweisen. Damit würden sich schließlich folgende Zahlen bei Miteinbeziehung dieser 10 Werte ergeben: 60,5% der Probandinnen gehören in die Gruppe der Normalpersonen, die keine Veränderungen des Serumeisenspiegels oder der Hämoglobinkonzentration zeigen.

39,5% der Probandinnen zeigen einen erniedrigten Serumeisenspiegel, wobei der Anteil der Probandinnen mit latentem Eisenmangel 25,9% beträgt, während die restlichen 13,6% sich nicht eindeutig in latenten Eisenmangel und manifesten Eisenmangel differenzieren lassen.

Als Ergänzung zu diesen Ergebnissen wurden einige Punkte des Fragebogens ausgewertet (Tabelle 4).

Die Schülerinnen und Studentinnen gaben an, daß

72% von ihnen oft unter Müdigkeit zu leiden hätten,

55,4% Konzentrationsschwierigkeiten hätten,

47% oft Kopfschmerzen hätten,

36% Blässe bei sich beobachteten,

27% einen Leistungsabfall in Schule oder Studium zu verzeichnen hätten,

5,54% unter zeitweise auftretenden Mundwinkelrhagaden zu leiden hätten.

Diese Symptome können, müssen aber natürlich nicht Ausdruck eines Eisenmangels sein. Ihr Aussagewert ist nur begrenzter Natur. Sie haben aber sicherlich Indizcharakter, wenn man sie in Relation setzt zu der Zahl von 39,5% Eisenmangelzuständen, die bei dieser Arbeit gefunden wurden und sie mit der Häufigkeit vergleicht, mit der ihr Auftreten zusammen mit dem objektiven Nachweis eines latenten oder manifesten Eisenmangels in der Literatur beschrieben wird (4, 22).

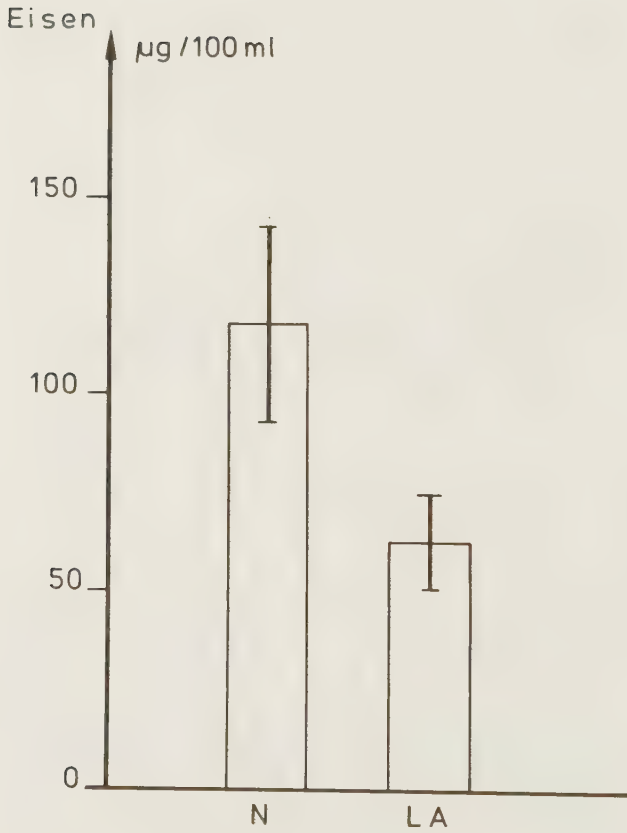


Abbildung 9: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Serumeisenspiegels der Gruppe N und der Gruppe LA

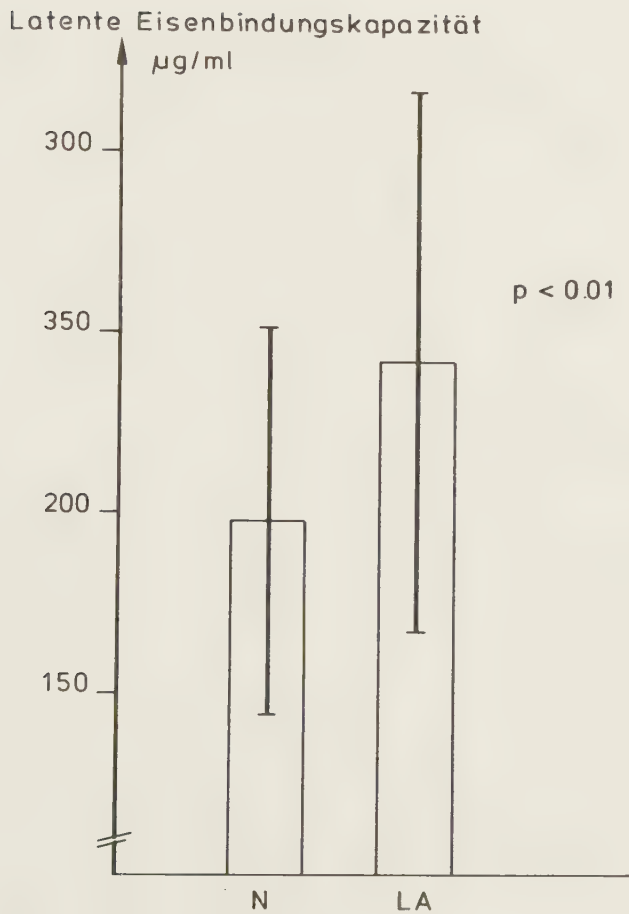


Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der LEBK der Gruppen N und LA

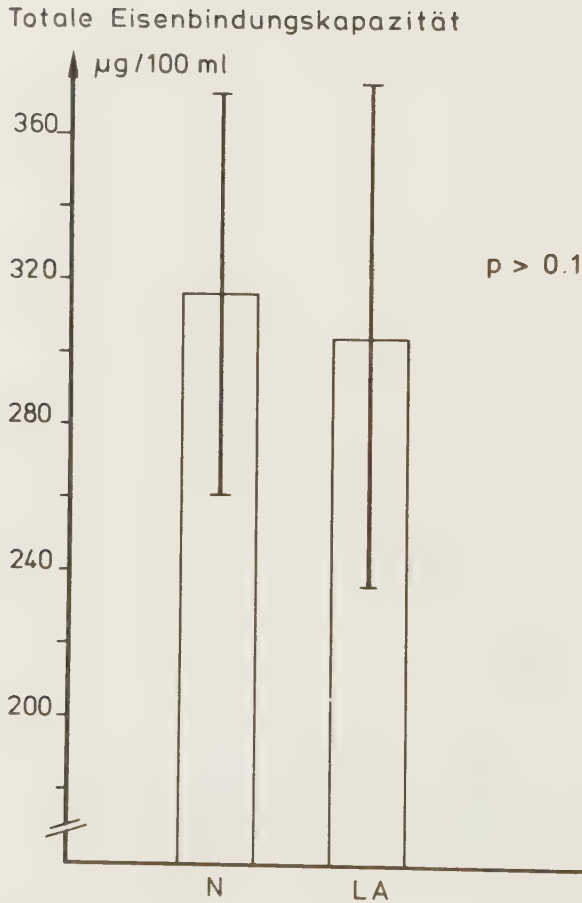


Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der TEBK der Gruppen N und LA

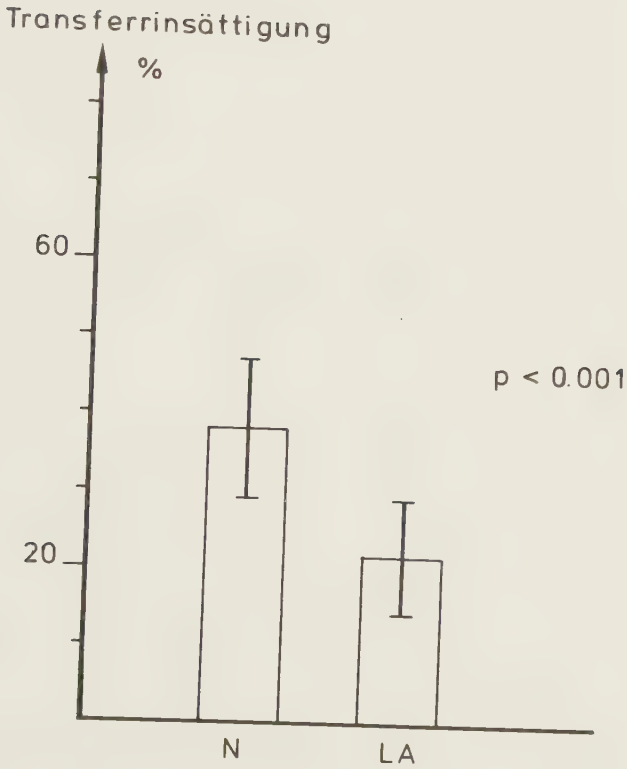


Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Transferrinsättigung der Gruppen N und LA

3. Gibt es bezüglich der Parameter Eisen und Hämoglobin altersabhängige Konzentrationsunterschiede?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden die 18jährigen zu einer Gruppe zusammengefaßt und einer Gruppe von 19jährigen - 27jährigen Probandinnen gegenübergestellt.

Abbildung 13 zeigt den Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Serumeisenspiegels bei einer Gruppe von 32 18jährigen und einer Gruppe von 39 Probandinnen zwischen 19 und 27 Jahren. Das mittlere Alter der Älteren lag bei 21,4 Jahren. Die Gruppe der 18jährigen hatte einen Mittelwert von 99,76 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, die Standardabweichung lag bei 34,56 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Die Gruppe der Älteren hatte einen Mittelwert von 101,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, die mittlere Streuung der Werte betrug 34,04 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Damit zeigte die Gruppe der 19 - 27jährigen einen im Schnitt um 1,64 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ höheren Serumeisenspiegel. Die Differenz war im t-Test mit $p > 0.1$ nicht signifikant.

Abbildung 14 zeigt bezüglich der Hämoglobinkonzentration die Mittelwerte und Standardabweichung bei einer Gruppe von 34 18jährigen und einer Gruppe von 46 Probandinnen im Alter von 19 - 27 Jahren. Das mittlere Alter der zweiten Gruppe lag bei 21,35 Jahren. Die Gruppe der Jüngeren hatte einen Mittelwert von 13,01 g/100 ml, die Standardabweichung lag bei 0,95 g/100 ml. Die Gruppe der Älteren zeigte einen Mittelwert von 13,44 g/100 ml, wobei die mittlere Streuung der Werte 0,76 g/100 ml betrug.

Der t-Test ergab mit $p < 0.05$ eine signifikante Differenz. Damit zeigte die Gruppe der 19 - 27jährigen Probandinnen eine um 0,43 g/100 ml höhere Hämoglobinkonzentration als die Gruppe der 18jährigen.

C. Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Werte

Bei den Folsäurewerten wurde als unterer, noch normaler Grenzwert 5 ng/ml zugrundegelegt, bei den Vitamin-B₁₂-Werten 300 pg/ml.

Abbildung 15 zeigt die Einzelwerte der Folsäurekonzentrationen im Serum bei 98 Probandinnen im Alter von 15 - 29 Jahren. Das durchschnittliche Lebensalter betrug 19,1 Jahre. Der Mittelwert des Folsäurespiegels im Serum lag bei 6,47 ng/ml, die Standardabweichung betrug 2,56 ng/ml. Der untere Grenzwert von 5 ng/ml wurde von 25 Probandinnen unterschritten. Das entspricht einem Anteil von 25,51%. Die Mehrzahl dieser Probandinnen, nämlich insgesamt 22, lag in dem Bereich zwischen 3 und 5 ng/ml. Das entspricht einem Anteil von 22,45%. Der Wert von 2 ng/ml wurde nicht unterschritten.

Abbildung 16 zeigt ein Scattergramm, in dem Folsäure- und Hämatokritwertepaare von 68 Probandinnen aufgetragen sind. Die Werte zeigten im t-Test mit $p > 0.1$ keine Korrelation.

Abbildung 17 zeigt ein Scattergramm, in dem Folsäure- und Hämoglobिनwertepaare von 68 Probandinnen aufgetragen sind. Die Werte zeigten im t-Test mit $p > 0.1$ keine Korrelation.

Bei insgesamt zwei Fällen fielen unter der Norm liegende Folsäurewerte mit erniedrigten Hämoglobinspiegeln zusammen. Dabei lag die Hämoglobinkonzentration zwischen 11 und 12 g/100 ml.

In einem dieser Fälle nahm die Probandin Eisenpräparate, so daß für die Ursache des erniedrigten Hämoglobinwertes wahrscheinlich eher ein Eisenmangel verantwortlich zu machen ist.

In dem anderen Fall waren alle übrigen hämatologischen Parameter normal, so daß ein Folsäuremangel als Ursache in Betracht kommt, andererseits war der Wert nur geringfügig erniedrigt - 4,4 ng/ml -, und es fehlten andere Hinweise einer megaloblastären Anämie, so daß die Diagnose 'Folsäuremangelanämie' doch fraglich erscheint.

Abbildung 18 zeigt die Einzelwerte der Vitamin-B₁₂-Konzentrationen im Serum bei 99 Probandinnen im Alter von 15 - 29 Jahren. Das mittlere Lebensalter betrug 19,1 Jahre. Der Mittelwert des Vitamin-B₁₂-Spiegels lag bei 496,77 pg/ml, die Standardabweichung betrug 167,1 pg/ml. Der untere Grenzwert von 300 pg/ml wurde von 13 Probandinnen unterschritten. Das entspricht einem Anteil von 13,13%.

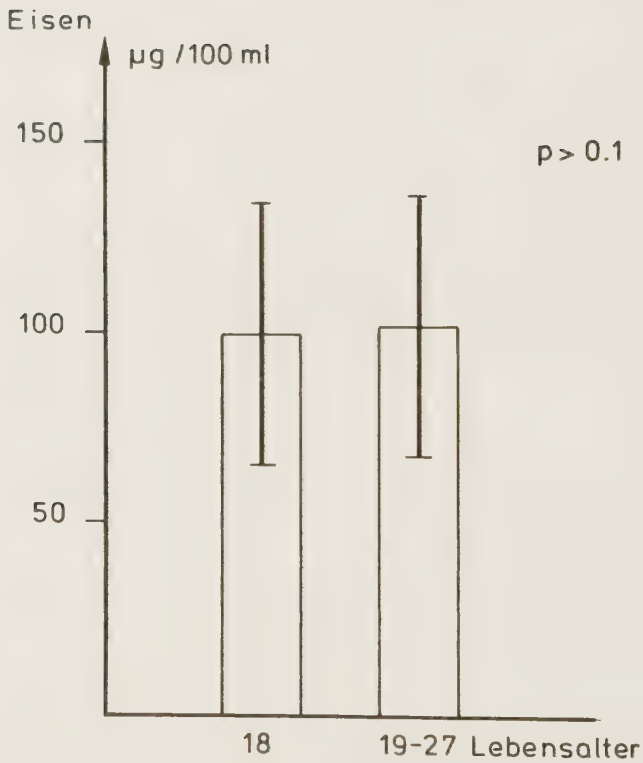


Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des Serumeisen-
spiegels bei 18jährigen und 19-27jährigen Probandinnen

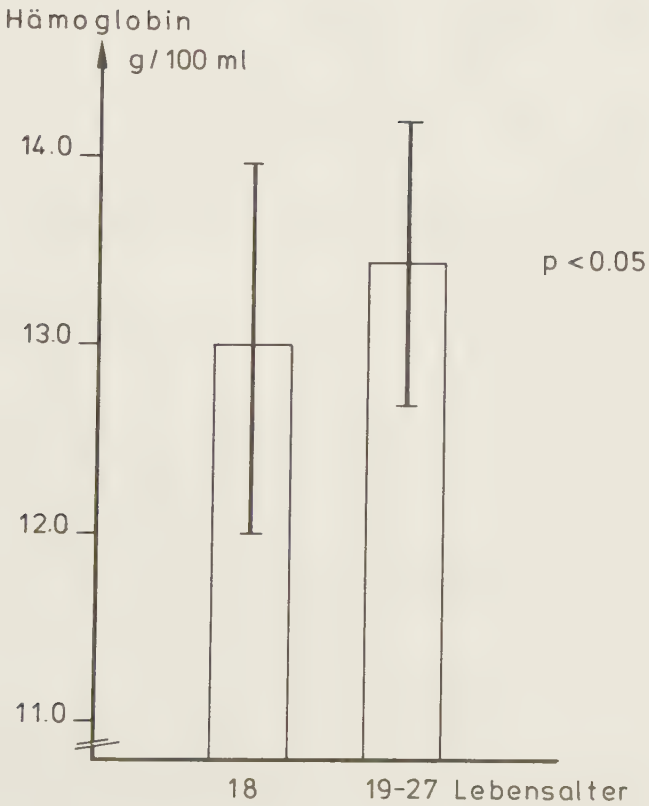


Abbildung 14: Mittelwerte und Standardabweichungen der Hämoglobinwerte bei 18jährigen und 19-27jährigen Probandinnen

Alle 13 Werte lagen zwischen 200 und 300 pg/ml. Der niedrigste gemessene Wert betrug 240 pg/ml.

Abbildung 19 zeigt in einem Scattergramm Vitamin-B₁₂- und Hämokritwertepaare von 69 Probandinnen. Die Werte zeigten im t-Test keine Korrelation ($p > 0.1$).

Abbildung 20 zeigt in einem Scattergramm Vitamin-B₁₂- und Hämoglobinwertepaare von 69 Probandinnen. Die Werte zeigten im t-Test keine Korrelation ($p > 0.1$).

Keiner der erniedrigten Vitamin-B₁₂-Spiegel ging mit einer unter der Norm liegenden Hämoglobinkonzentration einher.

Bei der Auswertung der Differentialblutbilder ließen sich keine Charakteristika einer megaloblastären Anämie wie Megalozyten, starke Anisozytose, Riesenstarkernige oder übersegmentierte, neutrophile Granulozyten finden.

D. Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Werte nach Einnahme von östrogenhaltigen Ovulationshemmern

Abbildung 21 zeigt den Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Serumfolatspiegels bei einer Gruppe von 44 Probandinnen, die orale Kontrazeptiva nahmen (P), mit einer Gruppe von 54 Probandinnen, die keine oralen Kontrazeptiva nahmen (OP). Der Mittelwert der Gruppe P lag bei 6,54 ng/ml, die Standardabweichung betrug 2,785 ng/ml. Der Mittelwert der Gruppe OP lag bei 6,41 ng/ml, die Standardabweichung betrug 2,355 ng/ml. Der Unterschied der Mittelwerte betrug 0,13 ng/ml. Diese Differenz war im t-Test mit $p > 0.1$ nicht signifikant.

Abbildung 22 zeigt den Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumvitamin-B₁₂-Konzentrationen bei einer Gruppe von 44 Probandinnen, die orale Kontrazeptiva nahmen (P), mit einer Gruppe von 55 Probandinnen, die keine oralen Kontrazeptiva nahmen (OP). Der Mittelwert der Gruppe P lag bei 391,7 pg/ml, die Standardabweichung betrug 111,3 pg/ml. Der Mittelwert der Gruppe OP lag bei 580,82 pg/ml, die Standardabweichung bei 156,4 pg/ml. Der Unterschied der Mittelwerte betrug 189,12 pg/ml und war im t-Test mit $p < 0.001$ hoch signifikant.

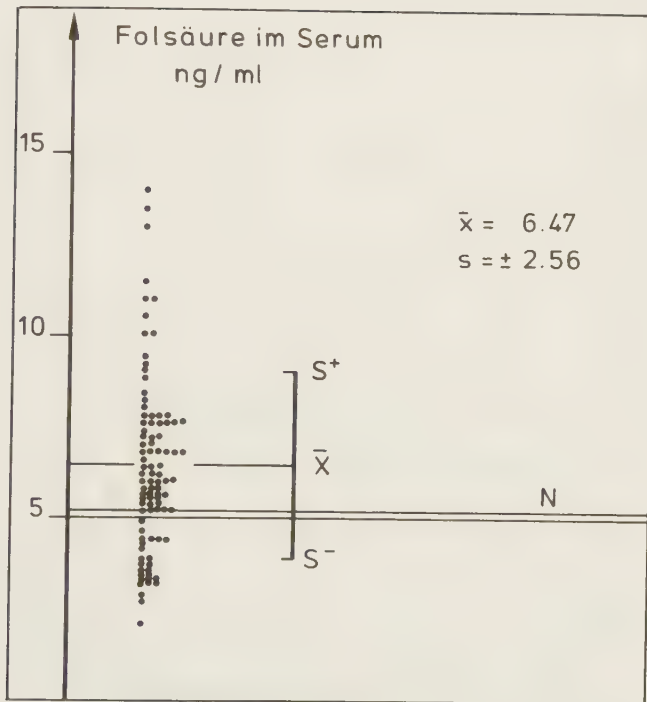


Abbildung 15: Ergebnisse der Folsäuremessungen der 98 Probandinnen
(N = untere Normgrenze)

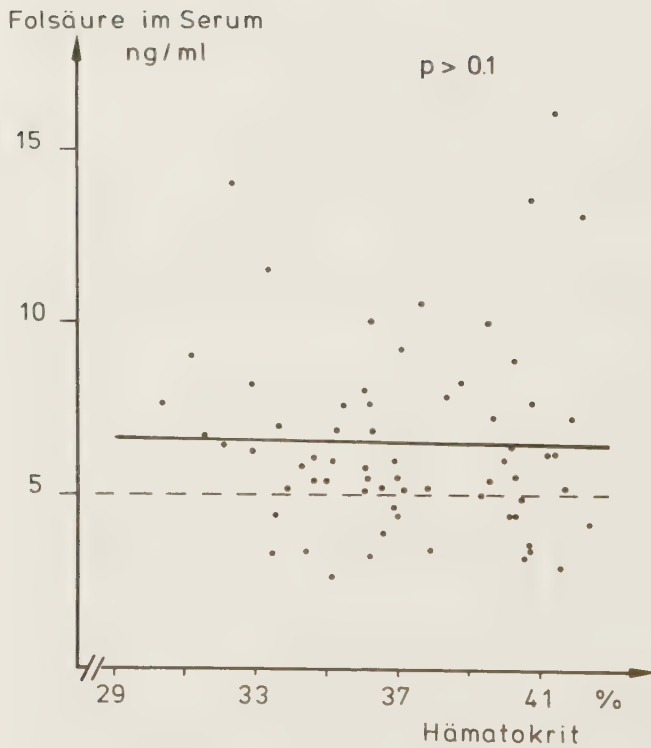


Abbildung 16: Gegenüberstellung der Werte für den Hämatokrit- und den Folsäuregehalt der 68 Probandinnen

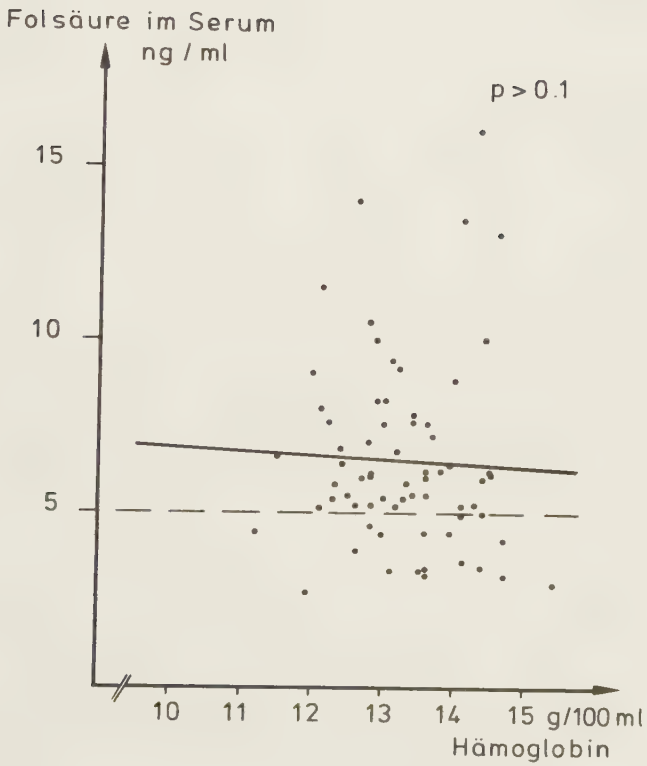


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Werte für den Hämoglobin- und den Folsäuregehalt der 68 Probandinnen

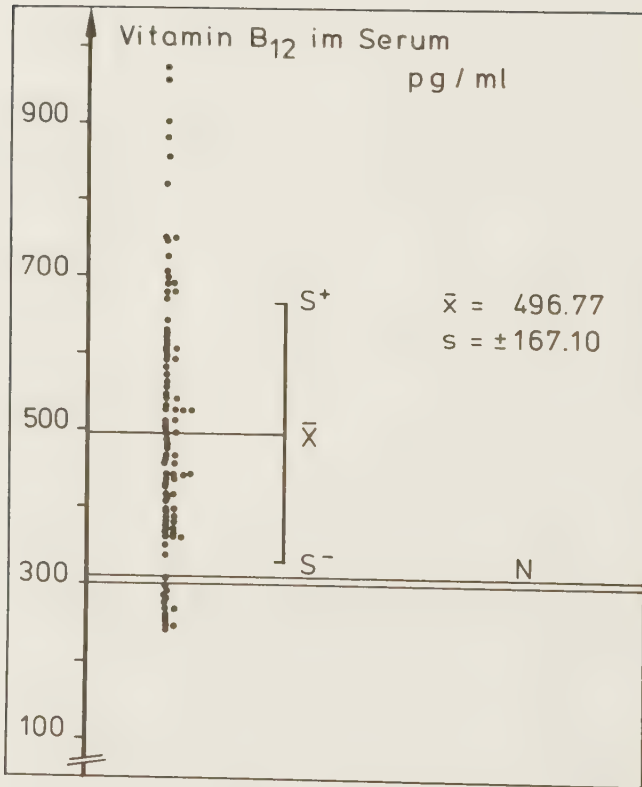


Abbildung 18: Ergebnisse der Vitamin-B₁₂-Messung der
99 Probandinnen (N = untere Normgrenze)

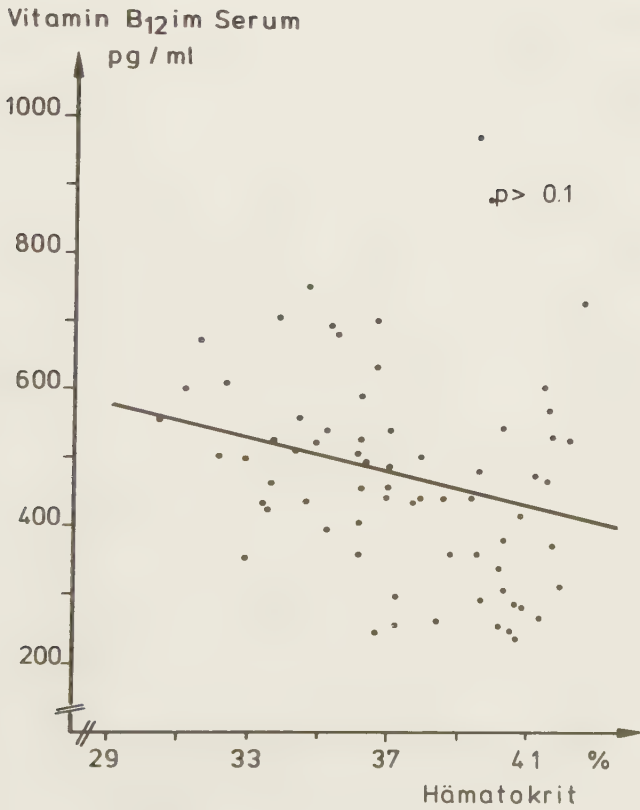


Abbildung 19: Gegenüberstellung der Hämatokrit- und Vitamin-B₁₂-
Werte der 69 Probandinnen

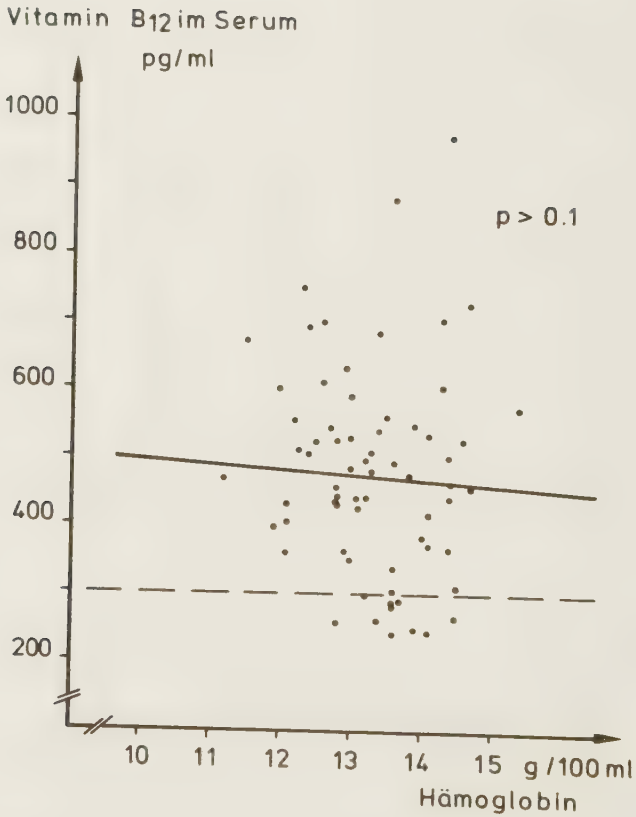


Abbildung 20: Gegenüberstellung der Hämoglobin- und der Vitamin-B₁₂-
Werte der 69 Probandinnen

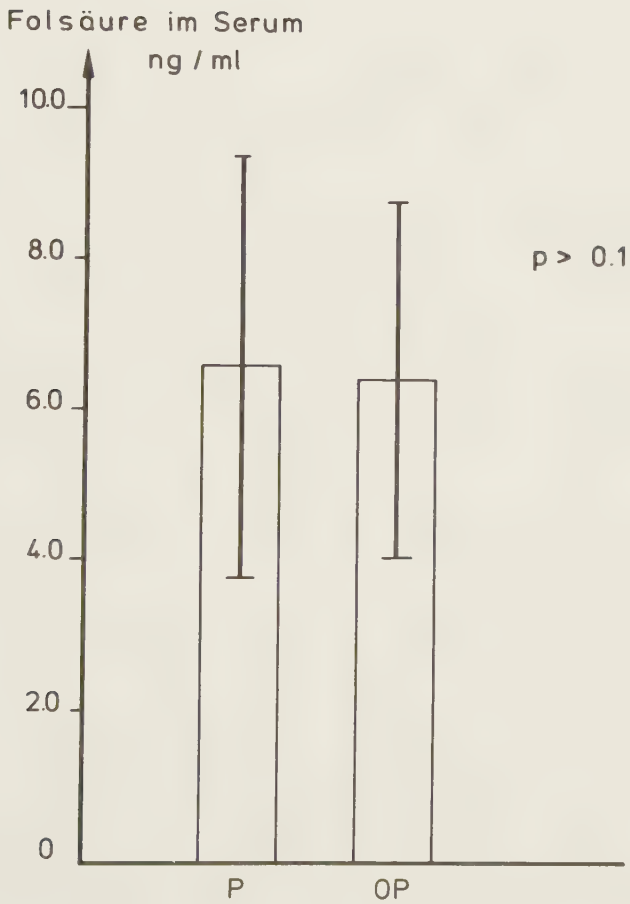


Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichungen der Folsäurewerte im Serum der Gruppen P und OP

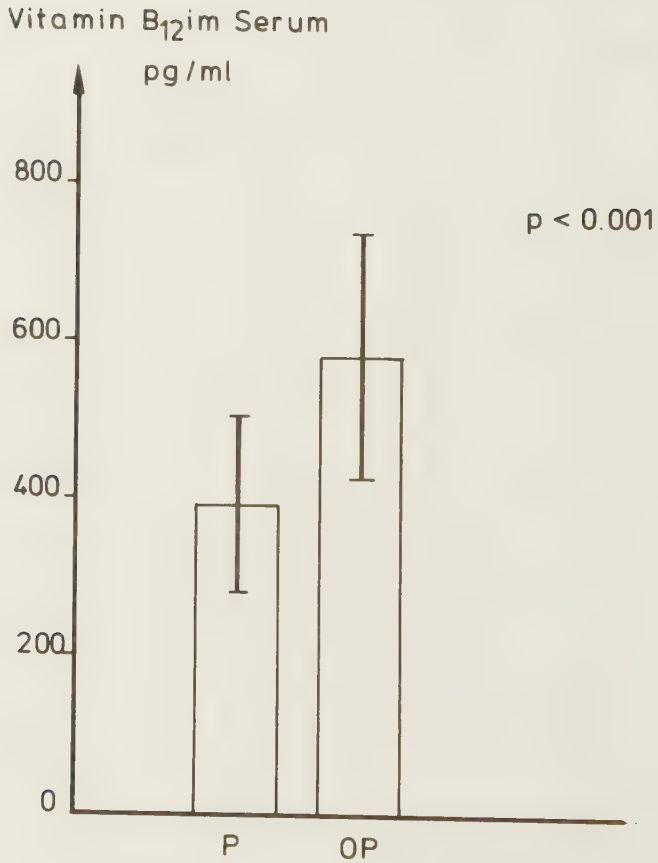


Abbildung 22: Mittelwerte und Standardabweichungen der Vitamin-B₁₂-
Werte im Serum der Gruppen P und OP

IV. DISKUSSION

Der Eisenmangel, sowohl in der manifesten Form mit Anämie als auch in der latenten Form ohne faßbare Anämiezeichen, wird derzeit als die häufigste Mangelkrankheit überhaupt angesehen (7, 47, 76, 91). Frauen sind davon überwiegend betroffen, weil der Eisenhaushalt in der Geschlechtsreife starken Belastungen durch Menstruation und Schwangerschaft unterliegt. Es ist bekannt, daß Eisenmangelanämien gehäuft präklimakterisch auftreten, während die jüngeren Jahrgänge stärker vom latenten Eisenmangel betroffen sind (47).

Gerade über die Häufigkeit und Schwere von manifesten und latenten Eisendefiziten bei jüngeren Frauen finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Die vorliegende Studie versucht, zur Diskussion dieser Frage einen Beitrag zu liefern.

Mit der Frage nach der Häufigkeit des latenten Eisenmangels ist das Problem verbunden, nach welchen Kriterien ein latenter Eisenmangel diagnostiziert werden soll. Nach bisher allgemein akzeptierter Meinung reagiert die Transferrinkonzentration und damit die totale Eisenbindungskapazität beim latenten Eisenmangel mit einer Erhöhung (4, 45, 47). Allerdings liegen auch eine Anzahl von Arbeiten vor, in denen Autoren die diagnostische Aussagekraft der totalen Eisenbindungskapazität bei leichten Eisenmangelzuständen in Zweifel ziehen (34, 55, 76). Anhand der vorliegenden Studie soll versucht werden, die Beziehung zwischen latentem Eisenmangel und totaler Eisenbindungskapazität aufzuhehlen.

Zur Frage von Anämiehäufigkeiten und durchschnittlichen Hämoglobinkonzentrationen bei jüngeren Frauen finden sich in der Literatur folgende Ergebnisse: Bei 4550 jungen Frauen im Alter zwischen 17 und 24 Jahren fanden HAWKINS, SPECK und LEONHARD (35) einen Hämoglobininittelwert von 13,4 g/100 ml. Untersuchungen von HAWKINS, BARSKY und COLLIER (36) an 165 jungen Frauen im Alter von 17 bis 19 Jahren ergaben einen durchschnittlichen Hämoglobingehalt von 13,7 g/100 ml. PETT und OGILVIE (64) ermittelten einen mittleren Hämoglobinwert von

12,7 g/100 ml bei 40 jungen Frauen im Alter zwischen 17 und 19 Jahren, wobei eine Anämiehäufigkeit von 22,2% gefunden wurde. Einen sehr niedrigen Hämoglobinmittelwert von 11,87 g/100 ml ergab eine Studie von KILPATRICK (46) bei 41 jungen Frauen zwischen 15 und 24 Jahren, wobei sich eine entsprechend hohe Anämiehäufigkeit von 28% ergab.

SEIBOLD, HANNAPPEL, FLORIAN und SCHMID (76) untersuchten 1160 jüngere Frauen und beschrieben eine Anämiehäufigkeit von 13,9%. Ein mittlerer Hämoglobinwert von 13,0 g/100 ml und 11% Anämien waren die Resultate, die CAMPBELL, GREEN, KEYSER und WITHEY (9) bei einer Untersuchung von 58 Frauen zwischen 21 und 34 Jahren erhielten. NATVIG, VELLAR und ANDERSEN (59) untersuchten 109 Schülerinnen im Alter von 19 und 20 Jahren, wobei sie 1,7% Anämien bei einem mittleren Hämoglobinwert von 14,2 g/100 ml beschrieben. Einen mittleren Hämoglobinwert von 13,87 g/100 ml ergab eine Studie von RICHARDS und WILDING (72) an 73 jungen Frauen im Alter zwischen 20 und 29 Jahren. VITERI, deTUNA und GUZMAN (89) fanden bei einer Untersuchung an 17- bis 20jährigen Mädchen einen sehr hohen Hämoglobinmittelwert von 14,5 g/100 ml. MARKWARDT und COUTELLE (52) untersuchten 352 Studentinnen zwischen 21 und 24 Jahren. Bei einem durchschnittlichen Hämoglobingehalt von 13,11 g/100 ml waren 19,8% der untersuchten Frauen anämisch. LESTIN, SCHIRGEL, DEPERSDORFF und THIELE (49) untersuchten 545 Frauen, wobei sich bei einer Anämiehäufigkeit von 8,9% ein mittlerer Hämoglobingehalt von 13,4 g/100 ml fand. In Tabelle 6 sind die beschriebenen Werte zusammengefaßt.

Die in der Literatur beschriebenen Hämoglobinmittelwerte für Frauen im Alter zwischen 15 und 30 Jahren zeigen eine große Schwankungsbreite, die sich von 11,87 g/100 ml (46) bis 14,5 g/100 ml (89) erstreckt. PETT und OGILVIE (64) meinen dazu, daß man im Rahmen von Hämoglobinanalysen bei Frauen verschiedenen Alters keinen einheitlichen Trend erwarten kann, sondern daß die Hämoglobinkonzentrationen unregelmäßig um einen mittleren Wert von etwa 13 g/100 ml schwanken. Eine mögliche Erklärung bietet sich durch die unsichere photoelektrische Messung an. PETT (64) wies darauf hin, daß in seiner Untersuchung jedes Meßgerät für die gleiche Blutprobe ungleiche Ergebnisse anzeigte, die zum Teil um 1 g/100 ml auseinanderlagen.

Autoren	$\bar{x}$ (g/100ml)	Anämiehäufig- keit (%)
HAWKINS, SPECK, LEONHARD (35)	13,4	-
HAWKINS, BARSKY, COLLIER (36)	13,7	-
PETT, OGILVIE (64)	12,7	22,2
OHLSON (61)	13,4	-
KILPATRICK (46)	11,87	28
SEIBOLD, HANNAPPEL, FLORIAN, SCHMID (76)	-	13,9
CAMPBELL, GREEN, KEYSER, WITHEY (9)	13	11
NATVIG, VELLAR, ANDERSEN (59)	14,2	1,7
RICHARDS, WILDING (72)	13,87	-
VITERI, deTUNA, GUZMAN (89)	14,5	-
MARKWARDT, COUTELLE (52)	13,11	19,8
LESTIN, SCHIRGEL, DEPERSDORFF, THIELE (49)	13,4	8,9
Eigene Untersuchungen	13,24	7,14

Tabelle 6: Hämoglobinmittelwerte und Anämiehäufigkeiten bei
jungen Frauen

Eine weitere Erklärung für die große Schwankungsbreite der Hämoglobinwerte liegt in der physiologischen Situation der Frau im regenerationsfähigen Alter begründet. Durch den regelmäßigen Blutverlust in der Menstruation hauptsächlich, aber auch bedingt durch unzureichende alimentäre Versorgung, befinden sich viele Frauen in einem latenten Eisenmangel. So zeigte STÖTTER (84), daß Frauen, die um ihrer schlanken Linie willen eine Hungerkur durchführten, auch bei gemischter Kost zu 30 - 40% einen prälatenten, zu 15% einen latenten und in einigen Fällen sogar einen manifesten Eisenmangel aufwiesen. Das hämatologische Gleichgewicht der Frauen ist wegen solcher Gründe gegenüber Störfaktoren nicht sehr kompensationsfähig und reagiert schnell mit erniedrigtem Serumeisen, und in Konsequenz dazu, mit erniedrigten Hämoglobinwerten, die nicht sofort die Anämiegrenze unterschreiten müssen, sich jedoch nach unten orientieren. In eindeutiger Weise wird diese Tendenz deutlich in einer Arbeit von PEARSON (63), wo in einer Gruppe von präadoleszenten Mädchen 2,6% anämisch waren, in einer Vergleichsgruppe von schwangeren Mädchen wiesen jedoch 25% eine Anämie auf.

Die bisher veröffentlichten Arbeiten berücksichtigten nur in unvollkommener Art und Weise potentielle Störfaktoren oben genannter Natur. So wurde z.B. in keiner der zitierten Studien auf die Frequenz der Einnahme von Ovulationshemmern eingegangen. Ovulationshemmer führen zu verminderter menstrueller Blutung und beeinflussen so über den Serumeisenspiegel den Hämoglobinstatus im Sinne erhöhter Werte (99). LESTIN und Mitarbeiter (49) nehmen in ihrer Arbeit ausführlich zu dieser Problematik Stellung und meinen, daß hauptsächlich Faktoren wie ungenügende Versuchsplanung, die Vernachlässigung solcher Einflußgrößen wie Rasse, Alter, Gewicht, Klimafaktoren, Medikamentenabusus, Ernährungsgewohnheiten und nicht standardisierte Meßmethoden für die große Schwankungsbreite der Hämoglobinwerte verantwortlich zu machen sind.

Vor diesem Hintergrund wird auch verständlich, daß die Zahlen für die Anämiehäufigkeiten einen weiten Streubereich aufwiesen. Die Extremwerte (Tabelle 6) lagen zwischen 1,7% und 28%, wobei für die in dieser Studie untersuchte Altersgruppe eine Anämiehäufigkeit von

10 - 15% wahrscheinlich wird. Wenn man die Arbeiten von SEIBOLD und Mitarbeitern (76) und LESTIN und Mitarbeitern (49) als für diese Studie besonders maßgebend heranzieht, weil sie bezüglich Rasse, Klima, Lebensgewohnheiten und Ernährungsbedingungen besser zu vergleichendes Untersuchungsmaterial bieten, so finden sich hier Anämiehäufigkeiten von 13,9 bzw. 8,9% und ein Hämoglobinmittelwert von 13,4 g/100 ml. Damit ordnen sich die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Werte - Hämoglobinmittelwert 13,24 g/100 ml und Anämiehäufigkeit 7,14% - als für diese Altersstufe im Normbereich befindlich ein.

Alle in dieser Studie gefundenen, unter dem Anämiegrenzwert liegenden Hämoglobinwerte bewegten sich zwischen 11 und 12 g/100 ml und waren damit nur leicht erniedrigt. Offensichtlich ist, wenn nicht gravierende Ursachen wie starker Blutverlust durch Magen-Darm-Ulzera oder Oesophagusvarizen usw. vorliegen, die bei Frauen dieser Altersstufe auftretende Anämie nur leichter Natur.

Diese Tatsache wird auch in der Literatur beschrieben.

So fand PETT (64) bei jungen Mädchen im Alter von 17 bis 19 Jahren 22,2% Anämien, wobei 20,2% der Gesamtgruppe Hämoglobinwerte zwischen 11 und 12 g/100 ml aufwiesen. Nur 2% lagen auf einem niedrigeren Niveau.

SEIBOLD und Mitarbeiter (76) wiesen darauf hin, daß der latente Eisenmangel bei jüngeren Jahrgängen, damit sind Frauen zwischen 20 und 30 Jahren gemeint, bevorzugt auftritt. Die manifesten Anämien erscheinen dagegen gehäuft präklimakterisch. Als Erklärung wird übereinstimmend angenommen, daß leichter, aber chronischer menstrueller Blutverlust und/oder andauernde schlechte alimentäre Versorgung des Organismus mit Eisen erst langsam, über Jahre hinaus, zu einer manifesten Anämie führen, und somit bei jüngeren Jahrgängen naturgemäß in einem geringeren Prozentsatz manifeste Anämien angetroffen werden als in höherem Alter. Die Anämien der jüngeren Jahrgänge sind dann als Ausdruck einer beginnenden, chronischen hämatologischen Belastung leichter Natur.

Die in dieser Studie gefundenen Hämatokritwerte konnten mit entsprechenden, in der Literatur beschriebenen Ergebnissen nur unzureichend verglichen werden, weil der für die Hämatokritmessung be-

nutzte Coulter-Counter einen ungewöhnlich tiefliegenden Anämiegrenzwert von 33% hatte.

Wenn man den Hämatokrit als ausschlaggebendes Kriterium für die Existenz einer Anämie zugrundelegt, so waren in dieser Studie 10% der Probandinnen anämisch. Dieser Wert ordnet sich gut in die Literaturergebnisse ein. So beschrieb PEARSON (63) eine Gruppe von 14- bis 17jährigen Mädchen und fand, orientiert am Hämatokrit, bei 8% von ihnen Anämien.

Die Frage der Altersabhängigkeit der Hämoglobinwerte ist in der Literatur oft untersucht und beschrieben worden. Alle Autoren kommen, von leichten Abweichungen abgesehen, zu übereinstimmenden Ergebnissen.

Die Hämoglobinwerte steigen bei Mädchen vom 7. bis zum 14. Lebensjahr an (35, 59), um von der Pubertät bis zur Menopause sich auf diesem Niveau zu halten oder leicht abzufallen. Dabei lassen sich keine signifikanten Altersunterschiede erkennen (49, 50, 93). Lediglich postklimakterisch steigt der Hämoglobinwert wieder stärker an (9, 44). In dieser Arbeit fand sich zwischen einer Gruppe von 18jährigen und einer Gruppe von 19- 29jährigen ein allerdings im t-Test nur sehr knapp signifikanter $-p < 0.05$ - Unterschied. Die ältere Gruppe hatte mit 13,44 g/100 ml einen um 0,43 g/100 ml höher liegenden Mittelwert. Die Signifikanz im t-Test spricht natürlich für eine Altersabhängigkeit, wird aber durch folgende Darlegungen unwahrscheinlich:

Die hier untersuchte Gruppe war zahlenmäßig sehr klein ($n = 81$) und damit nicht so repräsentativ wie andere Untersuchungen, die zum Teil Probandengruppen von mehreren Tausend vorwiesen.

Außerdem bietet sich eine befriedigende Erklärung erhöhter Hämoglobinwerte durch die Tatsache an, daß bei der Gruppe der 18jährigen nur 20,2% orale Kontrazeptiva nahmen, bei der Gruppe der 19 - 29jährigen immerhin 84,63%.

Durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva kommt es über verminderte Menstruationsblutungen zu einem geringeren Eisenverlust des Organismus' und als Folge davon zu höheren Serumeisenwerten und höheren Hämoglobinkonzentrationen (99). Diese Unterschiede sind nur gering, aber bei Vergleichsgruppen doch deutlich sichtbar.

Der prozentuale Unterschied der Einnahme oraler Kontrazeptiva bei den beiden hier untersuchten Gruppen - 20,2% und 84,63% - erscheint groß genug, um damit die Differenz der Hämoglobinwerte zwischen beiden Gruppen durch den Einfluß oraler Kontrazeptiva erklären zu können.

Zur Frage, wie hoch durchschnittlich der Serumeisenspiegel und der damit korrespondierende Wert der totalen Eisenbindungskapazität bei jungen Frauen ist, finden sich in der Literatur folgende Ergebnisse: PIRRIE (66) fand bei einer Gruppe junger Frauen zwischen 16 und 20 Jahren einen Serumeisenmittelwert von 116 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Bei einer Gruppe von Frauen im Alter zwischen 21 und 30 Jahren beschrieb er einen Serumeisenwert von durchschnittlich 116 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Im Vergleich dazu untersuchte er Frauen im Alter zwischen 16 und 40 Jahren, wobei der hier ermittelte Wert bei 111 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ lag. RATH und FINCH (70) fanden bei jungen Frauen einen mittleren Serumeisenwert von 94 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Die dazugehörige mittlere totale Eisenbindungskapazität betrug 288 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. 102 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und 359 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ waren die Resultate, die FIELDING, O'SHAUGHNESSY und BRUNSTRÖM (22) bei 45 Studentinnen ermittelten. Mittlere Werte von 106 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und 323 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ fanden HALLBERG, HÜGDAHL, NILSSON und RYBO (33) bei 48 jungen Frauen im Durchschnittsalter von 20,3 Jahren. SCOTT und PRITCHARD (75) untersuchten 39 junge Frauen im Alter zwischen 19 und 25 Jahren, wobei der mittlere Serumeisenwert bei 91 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und der mittlere Wert der totalen Eisenbindungskapazität bei 305 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ lag. 112 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und 309 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ waren die entsprechenden Ergebnisse einer Studie von HAUSMANN, KUSE, BARTELS und HEINRICH (34) an 63 Studentinnen, Krankenschwestern und med.-techn. Assistentinnen. VITERI (89) ermittelte bei jungen Frauen zwischen 17 und 20 Jahren Werte von 112 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und 326 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. In Tabelle 7 sind die ermittelten Werte zusammengestellt.

Die Durchschnittswerte für den Serumeisenwert schwanken zwischen 94 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und 116 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Die mittleren Werte für die totale Eisenbindungskapazität bewegen sich zwischen 288 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und 359 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden

Autoren	Serumeisen ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	totale Eisenbindungs- kapazität ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
PIRRIE (66)	116	-
PIRRIE (66)	116	-
PIRRIE (66)	111	-
RATH, FINCH (70)	94	288
FIELDING, BRUNSTRÖM, O'SHAUGHNESSY (22)	102	359
HALLBERG, HÖGDAHL, NILSSON, RYBO (33)	106	323
SCOTT, PRITCHARD (75)	91	305
HAUSMANN, KUSE, BARTELS, HEINRICH (34)	112	309
VITERI (89)	112	326
Eigene Untersuchungen	100	313

Tabelle 7: Mittelwerte von Serumeisen und totaler Eisen-
bindungskapazität bei jungen Frauen

Studie - Serumeisenmittelwert $100 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Mittelwert der totalen Eisenbindungskapazität $312,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ - zeigt sich, daß man für junge Frauen um die 20 Jahre einen Mittelwert erwarten kann, der für Serumeisen bei $100 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und für die totale Eisenbindungskapazität bei etwa $320 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ liegt.

Die bei den 10 Personen, die Eisenpräparate einnahmen, mitgemessenen Serumeisenwerte lagen sehr hoch, zum Teil deutlich über $200 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Diese Präparate werden gewöhnlich morgens genommen, und weil die Probandinnen nüchtern zur Untersuchung erschienen und somit optimales Resorptionsmilieu hatten, stellten diese Werte keine Überraschung dar.

Die latente Eisenbindungskapazität ordnete sich mit einem Mittelwert von $211,77 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ als normal ein, wenn man die Grenzwerte von $150 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und $250 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die die Bestimmungsmethode zuläßt, betrachtet.

Das gleiche gilt für die Transferrinsättigung. Der Mittelwert lag bei 32,98%. RATH und FINCH (70) fanden bei einer Gruppe normaler, gesunder Frauen einen Wert von 33%, HAUSMANN und Mitarbeiter (34) einen Wert von 31,3%.

Die Kriterien der Diagnose eines Eisenmangels sind genau definiert und Allgemeingut der Routine geworden. Dem klinischen Bild des Eisenmangels stellen sich auf dem labortechnischen Bereich eine deutliche Erniedrigung des Serumeisenspiegels, ein erhöhter Eisensog im Resorptionstest der oralen Eisenbelastung mit Bestimmung des Nüchternwertes und nachfolgender Messung des Serumeisenspiegels in mehrstündlichen Intervallen, eine verminderte Anfärbbarkeit des Knochenmarks in der Berliner-Blau-Reaktion, die bekannten Veränderungen im roten Blutbild, eine erniedrigte Transferrinsättigung sowie eine Erhöhung der latenten und totalen Eisenbindungskapazität gegenüber.

Die Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität wird von vielen Autoren (4, 76, 84) als wichtiger Parameter für die Diagnose eines Eisenmangels angesehen und ist auch durch vielerlei Ergebnisse abgesichert. Die Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität wird schon bei leichten Eisenmangelzuständen erwartet und ist laut Defi-

nition diagnostisches Kriterium des latenten Eisenmangels.

Auf der anderen Seite gibt es Studien, die aufzeigen, daß die totale Eisenbindungskapazität nicht in jedem Falle eines Eisendefizits mit einer Erhöhung reagiert (34, 55, 67, 76). Auch die Resultate der vorliegenden Untersuchung liefern Hinweise dafür. 39,5% unserer Probandinnen wiesen ein Eisendefizit auf, wobei die Erniedrigung des Serumeisenspiegels nicht gravierend war. 77% (84%) der erniedrigten Werte lagen zwischen 50 und 80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Bei der Gegenüberstellung der Gruppe N - Normalpersonen - und LA - latenter Eisenmangel - zeigten die latente Eisenbindungskapazität und die Transferrinsättigung eine deutlich signifikante Differenz, wohingegen die totale Eisenbindungskapazität - Mittelwerte 316,05 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und 304,75 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ - und die Transferrinkonzentration - Mittelwerte 301,93 mg/dl und 301,19 mg/dl - keine signifikanten Unterschiede erkennen ließen. Im Gegenteil, die totale Eisenbindungskapazität bei den Normalpersonen war sogar leicht erhöht. Offensichtlich zeigte die totale Eisenbindungskapazität keine Mitreaktion auf den, zumindest prozentual, erheblichen Eisenmangel.

Dieses Ergebnis wird noch dadurch bekräftigt, daß zwei unterschiedliche Bestimmungsmethoden, nämlich Messung der totalen Eisenbindungskapazität auf der einen und der Transferrinkonzentration auf der anderen Seite, zu dem gleichen Ergebnis gelangten.

Die Bewertung der totalen Eisenbindungskapazität zeigt auch in der Literatur Ergebnisse, die schwer zu interpretieren sind.

POWELL und THOMAS (67) fanden bei einer Untersuchung der totalen Eisenbindungskapazität bei älteren Patienten in 46% der Fälle Werte über 400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, wobei die Korrelation zu erniedrigten Serumeisenwerten zwar sichtbar war, aber große Ausnahmen bestanden. Unter 47 Patienten mit Werten der totalen Eisenbindungskapazität über 500 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ wiesen immerhin 16, das entspricht 33,6%, einen Serumeisenwert von 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ oder mehr auf. Umgekehrt zeigten von 40 Patienten mit Werten der totalen Eisenbindungskapazität von 300 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und weniger 21, das entspricht 52,5%, einen Serumeisenwert, der unter der 70- $\mu\text{g}/100\text{-ml}$ -Grenze lag.

SEIBOLD und Mitarbeiter (76) benutzten in ihrer Arbeit über die Ver-

breitung von Eisenmangelzuständen bei jungen Frauen neben dem intestinalen ⁵⁹Fe-Resorptions-Gesamtkörperretentions-Test die Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität als Diagnostikum des latenten Eisenmangels. Doch von 688 Frauen, bei denen ein latenter Eisenmangel gefunden wurde, zeigten 187, das entspricht knapp 30%, keine Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität. Weiter fand er bei 219 Frauen der gleichen Gruppe - 31,75% - eine Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität ohne positiven Ausfall der oralen Eisenbelastungsprobe. Der negative Ausfall der oralen Eisenbelastungsprobe spricht für gut gefüllte Eisendepots - es liegt also noch nicht einmal ein prälatenter Eisenmangel vor.

HAUSMANN und Mitarbeiter (34) versuchten, unter anderem mit Hilfe der totalen Eisenbindungskapazität, Unterscheidungskriterien zwischen prälatentem, latentem und manifestem Eisenmangel zu finden. Doch die Werte der totalen Eisenbindungskapazität streuten in allen untersuchten Gruppen so stark, daß trotz steigender Mittelwerte bei zunehmendem Eisenmangel sinnvolle Trennlinien zur Norm und zwischen den Stadien nicht zu erkennen waren. Aus diesem Grunde schätzten sie den Wert einer erhöhten totalen Eisenbindungskapazität als diagnostisches Kriterium leichter Eisenmangelzustände als gering ein.

Zu einem ähnlichen Urteil kommen MITCHELL und PEGRUM (55). In ihrer Arbeit über milde Eisenmangelzustände bei älteren Menschen lag ein großer Teil der Werte der totalen Eisenbindungskapazität im Normbereich, obwohl ein erheblicher Prozentsatz der damit korrespondierenden Serumeisenwerte erniedrigt war.

Diese zitierten Arbeiten sind keine Einzelfälle, mehr oder weniger stark klingt das Problem der Bewertung der totalen Eisenbindungskapazität im Rahmen der Eisenstoffwechseldiagnostik bei vielen Autoren an, wobei bei der Auswahl der eben zitierten Arbeiten deutlich wird, daß die Interpretation von Werten der totalen Eisenbindungskapazität, vor allem bei leichten Eisendefiziten, problematisch ist. Laut Lehrbuchmeinung ist der latente Eisenmangel definiert durch ein Absinken der Serumeisenkonzentration unter 80 µg/100 ml sowie ein gleichzeitiges Ansteigen der totalen Eisenbindungskapazität über 400 µg/100 ml. Die zitierten Arbeiten und die eigenen Ergebnisse zeigen, daß es notwendig ist, diese Definition zu überdenken.

Für eine neue, modifizierte Definition des latenten Eisenmangels wären zwei Möglichkeiten denkbar:

1. Die totale Eisenbindungskapazität wird weiterhin als Diagnostikum benutzt, aber der untere Serumeisengrenzwert wird nicht, wie bisher, bei 80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, sondern bei 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ festgelegt, weil dann eine zuverlässigere Mitreaktion der totalen Eisenbindungskapazität erwartet werden kann.
2. Die totale Eisenbindungskapazität wird nicht mehr zur Diagnosestellung des latenten Eisenmangels benutzt, sondern es bieten sich neben dem erniedrigten Serumeisenspiegel zuverlässigere Parameter wie die latente Eisenbindungskapazität und vor allem die Transferinsättigung an.

Die meisten Autoren haben den unteren Serumeisengrenzwert bei 80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ festgelegt. Allerdings sehen andere Autoren wie STÖTTER (84) und HEINRICH (38) bei Frauen einen Serumeisenwert von 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ als noch normal an.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß über 50% der erniedrigten Serumeisenwerte in dem Bereich zwischen 60 und 80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ liegen. Bei Zugrundelegung eines unteren Serumeisengrenzwertes von 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ würden diese Werte als nicht erniedrigt gelten, und die fehlende Mitreaktion der totalen Eisenbindungskapazitäten wäre verständlich.

Man müßte weiter erwarten, daß der Mittelwert der begleitenden totalen Eisenbindungskapazitäten der Serumeisenwerte, die unter 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ liegen, eine deutliche Erhöhung gegenüber dem Mittelwert der Kontrollgruppe der Normalpersonen erfährt. Die Gegenüberstellung des Mittelwertes der Normalpersonen -316,05 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ - und des Mittelwertes bei Serumeisenwerten unter 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ -350,08 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ - zeigt eine klare Differenz von 34,03 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Die jetzt sichtbare Mitreaktion der totalen Eisenbindungskapazität spricht für eine Festlegung des unteren, noch normalen Serumeisenwertes bei Frauen auf 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Allerdings bleibt einzuschränken, daß die totale Eisenbindungskapazität auch bei Serumeisenwerten von 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und darunter kein einheitliches Verhalten erkennen ließ. So lagen bei einigen Probandinnen, die erniedrigte Serumeisenwerte

unter $60 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ hatten, die totalen Eisenbindungskapazitäten ebenfalls sehr niedrig. Serumeisenwerte von 50 und $56,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zeigten dazugehörige Werte der totalen Eisenbindungskapazität bei 201,1 und $188,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Diese Darlegungen zeigen, daß -wenn man die totale Eisenbindungskapazität zur Diagnostik des latenten Eisenmangels heranziehen will- sie erst unterhalb eines Serumeisengrenzwertes von $60 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ genügend aussagekräftig wird - im Schnitt ist sie dann deutlich erhöht, aber ihr Verhalten im Einzelfall unterliegt keiner strengen Systematik.

Die Höhe der totalen Eisenbindungskapazität ist multifaktoriell beeinflusst. Als Teil der Serumeiweißfraktion ist sie allgemeinpathologischen Einflüssen unterworfen. So werden niedrige Werte in Verbindung mit Infektionen, Tumoren, Nierenleiden, hämolytischen Anämien und rheumatischer Arthritis, erhöhte Werte bei Eisenmangel, Schwangerschaft und Leberschäden beschrieben.

Es gibt keinen Zweifel daran, daß Eisenmangel, vor allem schwerer, die häufigste Ursache für eine erhöhte totale Eisenbindungskapazität darstellt. Aber allein die Möglichkeit der multifaktoriellen Beeinflussung der totalen Eisenbindungskapazität erschwert die Interpretation gefundener Werte. Es ist theoretisch denkbar, daß Mechanismen und Faktoren existieren, die heute noch unbekannt sind oder nicht richtig eingeschätzt werden, aber trotzdem erheblichen Einfluß auf die totale Eisenbindungskapazität haben. Wie sonst sollte man erklären, daß es so schwierig ist, eine Systematik zwischen erniedrigtem Serumeisen und erhöhter totaler Eisenbindungskapazität zu finden? Möglicherweise steht die Medizin hier auch vor grundsätzlichen Problemen, die dann auftauchen, wenn man versucht, sich im biologischen Bereich Kriterien zur Abgrenzung sich nur wenig voneinander unterscheidender Funktionszustände des Organismus zu definieren, weil sich biologische Varianten nur sehr schwer in Regeln festlegen lassen und naturgemäß eine große individuelle Streubreite aufweisen. Auch über den Mechanismus, wie ein defizitärer Eisenstoffwechsel die totale Eisenbindungskapazität im Sinne einer vermehrten Produktion von Transferrin beeinflussen soll, existieren allenfalls theoretische Vorstellungen, die aber noch nicht abgesichert sind.

CROMWELL (15) fand eine Verbindung zwischen totaler Eisenbindungskapazität und der Abbaurate einzelner Proteinfractionen im Serum in Abhängigkeit davon, ob die Erythropoese gesteigert oder erniedrigt ist. MORGAN (58) schrieb der Gewebesauerstoffspannung eine regulierende Funktion zu.

WEINFELD (94) betrachtete die Füllung der Eisenspeicher als ausschlaggebendes, regulierendes Element.

LANE (48) vermutete ebenso, daß Veränderungen in den Eisenspeichern die Höhe der totalen Eisenbindungskapazität beeinflussen.

Der Fragestellung, wie Eisenstoffwechsel und totale Eisenbindungskapazität zusammenhängen, könnte man durch Beantwortung der folgenden zwei Fragen näherkommen:

1. Reagiert die totale Eisenbindungskapazität nur mit, wenn ein deutlicher Eisenmangel vorliegt? Läßt sich so etwas wie ein 'Schwelleneisenwert im Serum' finden, bei dessen Unterschreiten die totale Eisenbindungskapazität ansteigt?
2. Es ist bekannt, daß die totale Eisenbindungskapazität nicht, wie der Serumeisenspiegel, kurzfristigen, akuten Schwankungen unterworfen ist (37, 67). Es ist daher anzunehmen, daß eine Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität nur auf einen zeitlich chronischen Reiz hin erfolgt. Reagiert die totale Eisenbindungskapazität nur dann, wenn ein chronischer, über Jahre hinaus andauernder Eisenmangel besteht?

Hinsichtlich dieser beiden Fragen existieren drei interessante Arbeiten, die zwar keine vollständige Aufklärung bringen, aber deutliche Tendenzen aufzeigen.

HALLBERG und Mitarbeiter (33) beschäftigten sich mit der Frage, inwiefern sich die Größe des menstruellen Blutverlustes auf den Serumeisenspiegel und die totale Eisenbindungskapazität auswirkt. Sie fanden heraus, daß kaum individuelle Schwankungen bezüglich der Menge des menstruellen Blutverlustes bestehen, von Periode zu Periode bleibt die Höhe des Verlustes relativ konstant, aber innerhalb der Gesamtgruppe der Frauen war die Stärke der Periodenblutung von Frau zu Frau sehr unterschiedlich ausgeprägt. Mit anderen Worten, ein Teil der Frauen war einer chronisch geringen, der andere Teil

einer chronisch starken Belastung des Eisenstoffwechsel ausgesetzt. Dabei zeigte sich, daß in Abhängigkeit von der Stärke der monatlichen Blutung Serumeisen und totale Eisenbindungskapazität mehr oder minder deutlich mitreagierten. Mit zunehmender Stärke des monatlichen Blutverlustes nahm die Serumeisenkonzentration ziemlich gleichförmig ab, während die Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität einer deutlichen Schwellenwertsreaktion gleichkam. Diese Schwelle zeigte sich bei einem Blutverlust von 60 ml pro Periode. Oberhalb dieser Schwelle stieg die totale Eisenbindungskapazität deutlich und fast linear an, wohingegen in dem Bereich zwischen 20 und 60 ml keine Mitreaktion erkennbar war. Keine der untersuchten Frauen war anämisch.

HAGBERG und Mitarbeiter (32) fanden vergleichbare Resultate. Sie untersuchten die totale Eisenbindungskapazität bei nicht-anämischen Dauerblutspendern. Die Gesamtgruppe war in Untergruppen eingeteilt, die sich darin voneinander unterschieden, daß die einen Gruppen konstant geringere Mengen Blut über längere Zeit spendeten, die anderen konstant größere Mengen.

Dabei stellte sich heraus, daß der Mittelwert der totalen Eisenbindungskapazität von 360 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei der Gruppe mit der geringsten Belastung des Eisenstoffwechsels über 388 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ auf 407 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei der Gruppe mit der größten Belastung anstieg.

HEINRICH (38) untersuchte prälatente, latente und manifeste Eisenmangelzustände bei Blutspendern, bei denen in einem Spendezeitraum von 12 Monaten die hämatologischen Veränderungen in Abhängigkeit von den Spendenvolumina gemessen wurden. Der Mittelwert der totalen Eisenbindungskapazität stieg von 340 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei einer Kontrollgruppe über 373 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei einer Gruppe mit einem Spendevolumen von 187 ml pro Monat auf 400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei Personen, die durchschnittlich 340 ml pro Monat spendeten.

Diese drei zitierten Arbeiten weisen entscheidende Gemeinsamkeiten auf:

1. Alle drei Studien befaßten sich mit Personengruppen, die nicht anämisch waren.
2. Alle Probanden waren einer chronischen, zum Teil über Jahre hinaus andauernden Belastung des Eisenstoffwechsels ausgesetzt.
3. Diese chronischen Belastungen waren unterschiedlich stark ausgeprägt und konnten gut quantifiziert werden.

Durch diese bezüglich des Eisenstoffwechsels konstanten äußeren Bedingungen lassen sich folgende Zusammenhänge zwischen Eisenstoffwechsel und totaler Eisenbindungskapazität formulieren:

Auch im nichtanämischen Bereich, das entspricht den klinischen Stadien des prälatenten und latenten Eisenmangels, reagiert die totale Eisenbindungskapazität mit einer Erhöhung. Die drei Studien (32, 33, 38) zeigen, daß bei genügend langer zeitlicher Einwirkung einer Belastung des Eisenstoffwechsels eine deutliche und regelmäßige Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität zu beobachten war. Diese Erhöhung war umso ausgeprägter, je stärker die hämatologische Belastung war. Die Arbeit von HALLBERG und Mitarbeitern (33) liefert Hinweise dafür, daß eine zeitlich chronisch einwirkende Störgröße des Eisenstoffwechsels hinsichtlich ihrer Effizienz einen gewissen 'Schwellenwert' überschreiten muß, um die totale Eisenbindungskapazität zu einer Mitreaktion zu veranlassen.

Die Besonderheiten der drei Gruppen, die von HALLBERG und Mitarbeitern (33), HAGBERG und Mitarbeitern (32) und HEINRICH (38) untersucht wurden, erlauben es, relativ klare Abhängigkeiten zwischen Eisenstoffwechselbelastung und totaler Eisenbindungskapazität herauszuarbeiten.

In der Praxis und im Routineklinikbetrieb ist es aber nahezu unmöglich, die genauen Daten über Dauer, Schwere und zeitliche Kontinuität einer Eisenstoffwechselbelastung anamnestisch herauszufinden, die anscheinend notwendig sind, um Wertekonstellationen mit Serum-eisenwerten auf der einen und Werten der totalen Eisenbindungskapazität auf der anderen Seite zu interpretieren. Das zeigen die Schwierigkeiten der eingangs zitierten Autoren (34, 55, 67, 76) mit der Einordnung von Werten der totalen Eisenbindungskapazität und die eigenen Ergebnisse.

Aus diesen Gründen sollte die totale Eisenbindungskapazität bei der Diagnose des latenten Eisenmangels zurückgestellt werden. Das wäre vor allem auch deshalb zu vertreten, weil es zuverlässigere Parameter als die latente Eisenbindungskapazität und in der Hauptsache die Transferrinsättigung gibt.

Die Transferrinsättigung ist besonders geeignet, die Diagnose 'latenter Eisenmangel' zuverlässiger abzusichern. Sie zeigt beim Ober-

gang vom prälatenten zum latenten Eisenmangel eine deutliche Stufenbildung und ist damit in ihrem Verhalten ähnlich wie das Serumeisen zu betrachten (34, 38).

Das Serumeisen sinkt beim Übergang vom prälatenten zum latenten Eisenmangel unter die $80\text{-}\mu\text{g}/100\text{-ml}$ -Grenze ab. Die Mittelwerte der Transferrinsättigung liegen bei Normalpersonen und bei Personen mit prälatentem Eisenmangel auf vergleichbarem Niveau, etwa bei 35%, und lassen dann beim Übergang zum latenten Eisenmangel einen Sprung auf etwa 15 - 20% (46, 56) erkennen.

Die eigenen Werte ordnen sich mit einem Mittelwert von 38,19% bei Normalpersonen und 21,618% bei Personen mit latentem Eisenmangel klar erkennbar in diese Systematik ein (Abbildung 12).

Auch die latente Eisenbindungskapazität war bei Probandinnen der Gruppe LA im Mittel um $43,99\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$ erhöht und ließ sich damit sehr gut als Hinweis für das Vorliegen eines Eisendefizits verwenden (Abbildung 11).

Der Wert der Transferrinsättigung als Diagnostikum des latenten Eisenmangels wird auch von anderen Autoren hervorgehoben.

POWELL und THOMAS (67) stellten heraus, daß selbst dort, wo erniedrigte Serumeisenwerte und Werte der totalen Eisenbindungskapazität sich nicht zusammenhängend interpretieren ließen, die Transferrinsättigung oft unter 16% lag.

BAINTON und FINCH (1) sowie McFARLANE und Mitarbeiter (54) betrachteten Personen dann als eisendefizitär, wenn der Transferrinsättigungswert 16% oder weniger betrug. In der Literatur werden mehrere verschiedene untere Grenzwerte für die Transferrinsättigung genannt. In dieser Studie wurde der 20%-Wert benutzt und damit eine genügend klare Abgrenzung der Stadien des Eisenmangels erreicht. HAUSMANN und Mitarbeiter (34) siedelten den Grenzbereich zwischen 20 und 25% an, BAINTON und FINCH (1) hielten 16% für geeignet. Mit allen diesen Werten sind bisher gute Ergebnisse erzielt worden, so daß es für die Diagnose des latenten Eisenmangels genügen sollte, wenn sich die Transferrinsättigung an dem 20%-Wert orientiert.

Eine noch genauere Stadieneinteilung und Normwerte, die sich nur durch wenige Punkte unterscheiden, erscheinen im medizinischen Bereich nicht sinnvoll, wie die Probleme bei der Stadieneinteilung des Eisenmangels gezeigt haben.

In dieser Studie fanden sich bei 24,51% der Frauen erniedrigte Folsäurewerte und bei 13,13% erniedrigte Vitamin-B₁₂-Werte. Die Werte waren insgesamt nur leicht erniedrigt. So lagen bei den Folsäurewerten 22,45% der Frauen zwischen 3 und 5 ng/ml, wobei der 2-ng/ml-Wert kein einziges Mal unterschritten wurde, während sich bei den Vitamin-B₁₂-Werten alle erniedrigten Konzentrationen zwischen 200 und 300 pg/ml befanden. Bei der Auswertung des roten und weißen Blutbildes sowie der Korrelation der Vitaminkonzentrationen mit Hämoglobin und Hämatokrit ergaben sich keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer megaloblastären Anämie.

Es bietet sich an, die Wertekonstellation 'erniedrigter Vitaminspiegel - keine Veränderung anderer hämatologischer Parameter' in Analogie zur Diagnostik des Eisenstoffwechsels als latenten Vitamin-B₁₂-Mangel und latenten Folsäuremangel zu bezeichnen. Obwohl in der Literatur die oben beschriebene Wertekonstellation oft beobachtet worden ist - BEGEMANN (4) beispielsweise schreibt von einer passageren Vitamin-B₁₂-Avitaminose ohne greifbare Krankheitserscheinungen - hat sich der Begriff latenter Vitaminmangel bis jetzt in der Praxis nicht recht durchsetzen können.

Wie sinnvoll die Anwendung dieses Terminus ist, weil damit das erste greifbare, mit Routinelaborteknik ohne weiteres nachweisbare, Frühstadium eines Vitaminmangels definiert ist, zeigt sich anhand der langsamen Entwicklung einer Folsäuremangelanämie aufgrund eines absoluten Mangels dieses Vitamins in der Nahrung, die von HERBERT (42) beschrieben wurde. Nach 22 Tagen fanden sich erniedrigte Serumfolatwerte als erste hämatologische Veränderungen - dieses Stadium entspricht dem latenten Folsäuremangel - nach 49 Tagen war eine Hypersegmentation der Granulozyten zu sehen, denen sich nach weiteren 35 Tagen ein positiver Ausfall der Histidinbelastung hinzugesellte. Erst nach rund 120 Tagen entwickelten sich dann die Zeichen der megaloblastären Anämie, und die Folatkonzentration in den Erythrozyten nahm ab.

Wenn man eine entsprechende Stadieneinteilung bei der Bewertung der Wertekonstellationen, die in dieser Arbeit beschrieben worden sind, zugrundelegt, dann zeigt sich, daß das hämatologische Gleichgewicht der jungen Frauen bezüglich Folsäure und Vitamin B₁₂ nur leicht ge-

stört gewesen ist und der Definition 'latenter Vitaminmangel' entspricht.

Damit läßt sich die Frage nach dem Warum der,prozentual gesehen, doch erheblich erniedrigten Werte sehr stark eingrenzen, denn es kommen nur Ursachen infrage, die einerseits in der Bevölkerung weit verbreitet sind, nur so lassen sich bei einer zufälligen Auswahl von jungen Frauen 25% erniedrigte Serumfolatwerte und 13% erniedrigte Serumvitamin-B₁₂-Werte erklären, und andererseits zu einer nur geringen Beeinträchtigung des hämatologischen Gleichgewichts bezüglich dieser beiden Parameter führen.

Daraus ergeben sich folgende zwei Fragestellungen:

1. 44,5% der Probandinnen hatten zur Zeit der Untersuchung Ovulationshemmer genommen. Sind orale Kontrazeptiva verantwortlich zu machen für erniedrigte Folat- und Vitamin-B₁₂-Werte im Serum?
2. Sind die Vitaminedefizite alimentär bedingt?

Die Auswirkungen von Ovulationshemmern auf Folsäure- bzw. Vitamin-B₁₂-Konzentrationen im Serum sind vor allem in jüngerer Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Jedoch finden sich nach Gegenüberstellung und Vergleich der Ergebnisse verschiedenster Autoren noch Widersprüche.

Vor allem, was erniedrigte Serum-Folatwerte angeht, finden sich abweichende Ergebnisse.

So finden SPRAY (82), MANIEGO-BAUTISTA und BAZZANO (51) und PRITCHARD und Mitarbeiter (68) keine signifikanten Differenzen zwischen Gruppen von Frauen, die Ovulationshemmer nahmen und Kontrollgruppen von Frauen ohne Ovulationshemmereinnahme.

Andererseits werden von SHOJANIA und Mitarbeitern (78), WYNN (100) und ROETZ (73) signifikant erniedrigte Serumfolatwerte nach Ovulationshemmerapplikation beschrieben, wobei die geschilderten Folsäuredefizite nach oraler Kontrazeption immer nur leicht waren. Die Werte lagen zwischen 3 und 5 ng/ml, und es wurde in keinem Fall eine megaloblastäre Anämie gefunden.

Die Schwierigkeit in der Interpretation dieser Literaturergebnisse liegt darin, daß fast ausschließlich Querschnittsanalysen vorliegen, in denen die Parameter des Folathaushaltes bei Frauen nach Langzeit-

applikation von Ovulationshemmern mit denen von Frauen ohne diese Medikation verglichen werden. Die widersprüchlichen Wertekonstellationen sind offensichtlich bei Querschnittsanalysen, die oft nur kleine Gruppen untersuchten, Folge von unterschiedlichen Auswahlkriterien, Nichtberücksichtigung lokaler Lebensgewohnheiten sowie einer unzureichenden Definition der normalen Kontrollgruppe.

Die Unterschiede bezüglich des Serumfolatwertes bei Gruppen, die Ovulationshemmer nehmen und ihren Kontrollgruppen ohne diese Medikation, liegen in dem Größenbereich von 1 bis 1,5 ng/mg (73, 78, 100). Das macht deutlich, daß -wenn man genaue Aussagen hinsichtlich der Signifikanz von Unterschieden zwischen diesen beiden Gruppen machen will- eine genaue Exploration der möglichen Einflußgrößen des Folsäuremetabolismus' voraussetzen muß und, wenn möglich, mit prospektiven Studien, die die Folatwerte vor und nach Einnahme von Ovulationshemmern messen, arbeiten muß.

Vor diesem Hintergrund gewinnt eine prospektive Untersuchung von ROETZ (73) eine größere Aussagekraft:

6 bzw. 12 Monate nach Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden bei 16,6% der untersuchten Frauen Serumfolatwerte zwischen 3 und 5 ng/ml gefunden. Das Serumfolat nahm unter der Kontrazeption kontinuierlich ab, bereits nach sechs Monaten waren die Werte signifikant - $p < 0.001$ - erniedrigt. Auch in den folgenden sechs Monaten hielt diese Tendenz an, wenn auch nicht mehr so intensiv. In keinem Fall wurde ein Serumfolatwert von 3 ng/ml unterschritten.

Eine weitere Längsschnittuntersuchung wurde von CASTRÉN und ROSSI (10) vorgelegt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, obwohl der Mittelwert der Frauen, die Kontrazeptiva nahmen, um 0,5 ng/ml niedriger lag. Allerdings wurde hier schon nach dreimonatiger Applikationszeit von oralen Kontrazeptiva gemessen, ob sich Auswirkungen auf den Serumfolatwert ergaben. Es ist denkbar, daß diese Zeit etwas kurz war, um ein Folsäuredefizit entwickeln zu lassen.

Vitamin B₁₂ und Kontrazeptiva zeigen eine klarere Korrelation als Folsäure und Kontrazeptiva. Ziemlich gleichlautend werden in der Literatur folgende Zusammenhänge zwischen Ovulationshemmern und

Vitamin-B₁₂-Werten im Serum genannt:

Nach Einnahme oraler Kontrazeptiva kommt es ziemlich schnell innerhalb weniger Monate zu einem deutlichen Abfall des Serumvitamin-B₁₂-Spiegels.

WYNN (100) beschreibt bei 50% Frauen, die Ovulationshemmer nahmen, Werte unter 200 pg/ml im Serum.

WERTALIK und Mitarbeiter (96) stellen einem Mittelwert von 221 pg/ml bei einer Gruppe von Frauen mit Kontrazeptivaapplikation einen Mittelwert von 372 pg/ml bei einer Kontrollgruppe, die keine Ovulationshemmer nahm, gegenüber.

SHOJANIA (77) fand unter Ovulationshemmermedikation einen um 104 pg/ml niedrigeren Vitamin-B₁₂-Wert im Serum, verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne orale Kontrazeption. Auch hier war der Unterschied signifikant ($p < 0.001$).

In der Regel wurden keine megaloblastären Anämien beobachtet, obwohl bei manchen Frauen ein Abfall der Werte auf ein so niedriges Niveau beschrieben wurde, der an eine echte Perniziöse Anämie denken ließe. Die Pathogenese der erniedrigten Serumvitamin-B₁₂-Werte muß vorläufig noch im Dunkeln bleiben: Es fanden sich in den bisherigen Untersuchungen weder eine gestörte intestinale Resorption noch geleerte Speicher (96), es wurden auch keine Veränderungen der Transportproteine beobachtet (100).

Es stellt sich die Frage, inwiefern Ovulationshemmer auf die Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Werte, die in dieser Studie gefunden wurden, Einfluß genommen haben.

Die Konstellation der Folsäurewerte kann die Frage weder in der einen noch in der anderen Richtung befriedigend beantworten. Es fanden sich zwar 25,51% erniedrigte Werte, wovon 22,45% zwischen 3 und 5 ng/ml lagen, aber der Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen zeigte keine signifikante Differenz.

Allerdings bleibt einzuschränken, daß hier eine Querschnittsanalyse vorliegt, die aufgrund der oben erörterten Gesichtspunkte offensichtlich bei Parametern, die nur unterschwellige Veränderungen hervorrufen, nicht sensibel genug ist, um signifikante Unterschiede herauszuarbeiten.

Weiter konnten mögliche Variationsfaktoren des Serumfolatwertes, wie beispielsweise der Einfluß von Ernährungsgewohnheiten, nicht berücksichtigt werden. Die Möglichkeit, daß orale Kontrazeptiva die Serumfolatwerte erniedrigen, ist damit durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht widerlegt.

Es bleibt die Aufgabe weiterer prospektiver Studien, die Beeinflussung von Folsäurekonzentrationen im Serum durch orale Kontrazeptiva abzuklären.

Vitamin B₁₂ im Serum wird offensichtlich deutlich durch orale Kontrazeptiva beeinflusst. Die Mittelwerte beider Gruppen in dieser Studie zeigten einen hohen signifikanten Unterschied - der Mittelwert der Frauen, die Ovulationshemmer nahmen, lag um 189,12 pg/ml niedriger als der Mittelwert der Kontrollgruppe - und ordneten sich damit in den Rahmen der Ergebnisse, die bisher in der Literatur beschrieben wurden, sehr gut ein.

Zusammenfassend läßt sich damit folgendes sagen:

1. Es sind keine Fälle bekannt, in denen megaloblastäre Anämien durch Einnahme oraler Kontrazeptiva provoziert wurden. Es werden lediglich latente Hypovitaminosen beschrieben.
2. Vor allem die Ergebnisse einer prospektiven Studie von ROETZ und Mitarbeitern (73), aber auch eine ganze Anzahl anderer Arbeiten (78, 99, 100) sprechen dafür, daß es nach längerer Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einem leichten Absinken der Serumfolatwerte kommt. Allerdings müssen diese Ergebnisse noch durch weitere prospektive Untersuchungen abgesichert werden.
3. Die klinische Bedeutung reduzierter Folatspiegel im Serum im Bereich von 3 - 5 ng/ml nach oraler Kontrazeption liegt darin, daß sich aus diesem kritischen Grenzbereich bei Belastung, z.B. durch Schwangerschaft oder schwere Erkrankungen, schnell echte Folatmangelzustände entwickeln können. Das gleiche gilt für reduzierte Serumvitamin-B₁₂-Spiegel nach oraler Kontrazeption.
4. Es besteht kein Zweifel, daß sich nach oraler Kontrazeption Vitamin-B₁₂-Defizite im Serum entwickeln. Literaturergebnisse und die Resultate dieser Arbeit bestätigen das.

Vitamin B₁₂ wird fast ausschließlich von Mikroorganismen gebildet. Es ist in nahezu allen tierischen Geweben und Produkten vorhanden. Die Hauptquellen für Vitamin B₁₂ sind Leber, Fleisch, Fisch, Butter, Milch und Käse.

Auf der anderen Seite enthalten vielerlei Gemüse - Bohnen, Rüben, Zwiebeln, Erbsen, Kartoffeln und Tomaten, viele Früchte - darunter Apfel, Aprikosen, Bananen, Kirschen, Apfelsinen, Zitronen usw. und viele Getreide wie Weizen, Roggen, Hafer und Reis kein Vitamin B₁₂. Das macht verständlich, daß sich ein alimentärer Vitamin-B₁₂-Mangel nur nach strikter, vegetarischer Diät entwickeln kann. Einschränkend muß weiterhin gesagt werden, daß Gemüse, Früchte und Getreide absolut frisch und frei von Mikroorganismen sein müssen. Jedes längere Stehenlassen von Nahrungsmitteln, auch von Wasser, bringt Besiedelung von Mikroorganismen und damit Produktion von Vitamin B₁₂ mit sich (25).

In einigen unterentwickelten Gebieten der Welt, so in Indien, spielen nahrungsbedingte Vitamin-B₁₂- Mangelzustände eine Rolle. Viele Menschen nehmen hier aus religiösen wie aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten ausschließlich polierten Reis, Linsen, Weizenmehl, gekochte grüne Gemüse und Früchte zu sich. 50 - 60% der Inder, deren Nahrung sich ausschließlich aus eben genannten Komponenten zusammensetzt, entwickeln niedrige Serumvitamin-B₁₂-Spiegel (11). Die überwiegende Mehrzahl zeigt keine krankhaften Symptome und fühlt sich subjektiv gesund.

Diese Zahlen zeigen, daß man prinzipiell bei erniedrigten Serumvitamin-B₁₂-Werten die Möglichkeit eines ursächlichen Nahrungsmangels dieses Vitamins in Betracht ziehen kann, wobei der Verdacht auf so eine Ursache schnell durch anamnestiche Daten über Ernährungsgewohnheiten und soziales Umfeld erhärtet oder verworfen werden kann. In den westlichen, industrialisierten Gesellschaften, darin besteht bei allen Autoren (11, 16, 21, 29, 87, 98) Übereinstimmung, kann es nur in sehr extremen Fällen einer vegetarischen Diät zur Entwicklung nahrungsbedingter Vitamin-B₁₂-Defizite kommen. Dementsprechend sind auch megaloblastäre Anämien auf dem Boden einer vegetarischen Diät echte Raritäten (29).

Vor diesem Hintergrund kann mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, daß alimentäre Faktoren eine ursächliche Rolle bei der Entwicklung der in dieser Arbeit erniedrigt gefundenen Serumvitamin-B₁₂-Werte gespielt haben.

Folsäuremangel ist wesentlich verbreiteter im Rahmen alimentär bedingter Hypovitaminosen als Vitamin-B₁₂-Mangel (21, 31). Dafür lassen sich mehrere Gründe anführen:

1. Die Hauptnahrungsquellen für Folsäure sind Leber und frische, grüne Gemüse (40). Gerade frische, grüne Gemüse sind nicht immer erhältlich (z.B. im Winter) und fehlen oft ganz auf der Speisekarte, häufig in Unkenntnis der Bevölkerung über den Wert dieser Substanzen und aufgrund falscher Ernährungsgewohnheiten.
2. Folsäure ist sehr hitzeempfindlich. Je länger Folsäure erhitzt wird, besonders in Wasser, desto höher ist der Prozentsatz an oxidiert und damit biologisch unwirksamer Folsäure. HERBERT (41) vermutet, daß durch längeres Kochen 95% und mehr der in der Nahrung enthaltenen Folsäure 'zerkocht' werden.
3. Die in unseren Breiten häufigste Malabsorptionserkrankung, die Zöliakie des Kindesalters bzw. die idiopathische Sprue im Erwachsenenalter, betrifft vor allem das Jejunum und weniger das Ileum. Folsäure wird aktiv im Jejunum resorbiert und unterliegt damit einer höheren Resorptionsbeschränkung als Vitamin B₁₂, das im Ileum resorbiert wird.
4. Die Speicher des Organismus' für Folsäure, vor allem die Leber, haben eine wesentlich kleinere Speicherkapazität als die Vitamin-B₁₂-Depots (87). So führt Folsäuremangel in der Nahrung schon innerhalb weniger Monate zu einer Erschöpfung der Depots, kenntlich an der Hypersegmentierung von Granulozyten, erniedrigten Serumwerten und einer positiven Histidinbelastung. Dahingegen dauert die Erschöpfung der normalen Vitamin-B₁₂-Speicher 1-5 Jahre (87).

Nahrungsfolatmangel spielt in einigen unterentwickelten Gebieten der Welt, so in Indien, eine bedeutende Rolle. So fanden BAKER und MATHAN (2) in Südindien 40% der Bevölkerung folatdefizient. Als überwiegender Grund dieser Mangelzustände wird übereinstimmend (11, 18,

21, 95) ein Zuwenig in der Nahrung - polierter Reis, das Grundnahrungsmittel in Indien, enthält kaum Folsäure - angenommen, jedoch spielen auch andere Gründe eine manifestierende Rolle. So ist die tropische Sprue in Südindien endemisch und kommt sicherlich als weiterer pathogenetischer Faktor in Betracht.

Schwieriger ist es, die pathogenetische Bedeutung des Nahrungsfolatmangels in unseren Breiten abzuschätzen. Es existieren in der Literatur kaum Zahlen darüber, einerseits, weil man bis jetzt die Möglichkeit eines alimentär bedingten Folsäuremangels kaum in Betracht gezogen und als unwahrscheinlich erachtet hat (11, 21, 31, 97, 98), andererseits, weil die Diagnose 'Nahrungsfolatmangel' letztlich unbefriedigend ist. Sie ist eine Ausschußdiagnose und kann erst gestellt werden, wenn alle anderen Ursachen, die zu einem erniedrigten Folsäurespiegel führen, ausgeschlossen sind.

Darüber hinaus ist es auch methodisch schwierig, Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Nahrungsfolatmangels zu bekommen und dann zu bewerten, weil man im allgemeinen auf subjektive Angaben des Patienten über seine Lebens- und Ernährungsgewohnheiten angewiesen ist.

Man kann davon ausgehen, daß der Zöliakie und ihren subklinischen Formen in dieser Arbeit keine pathogenetische Bedeutung zukommt. Denn auf 300 - 400 Geburten kommt nur ein Fall von Zöliakie (95), viel zu wenig, um einen höheren Prozentsatz erniedrigter Serumfolatwerte in einer zufälligen Auswahl junger Frauen zu erklären.

Typische soziale Situationen, in denen sich in entwickelten Ländern alimentäre Folsäuremangelzustände entwickeln können, sind chronische Invalidität, psychiatrische Erkrankungen, hohes Alter und chronischer Alkoholismus (11, 31, 95).

Zwischen diesen möglichen Ursachen und der sozialen Situation der Schülerinnen und Studentinnen, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, lassen sich sicherlich keinerlei Verbindungen herstellen. Dagegen sprechen Alter und soziale Herkunft der Probandinnen.

Inwieweit kann also ein möglicher alimentärer Folsäuremangel in Betracht kommen, um zu erklären, daß ein Viertel der Probandinnen folatdefizient war?

Bei mehreren Autoren (18, 80, 87) klingt an, daß man sich doch über

den bisher angenommenen Rahmen hinaus vorstellen kann, daß leichte alimentäre Folsäurehypovitaminosen weiter verbreitet sind, als man sich früher vorgestellt hat. Denkt man außerdem daran, daß diese Untersuchung im Winter stattfand, wo frische, grüne Gemüse knapp sind, und man sich oft von Eingemachtem und Konserven ernährt - Nahrungsmittelformen, die wegen der Notwendigkeit der langen Haltbarkeit stark erhitzt und damit arm an Folsäure waren, und berücksichtigt man, daß ein erheblicher Teil der Probandinnen Studentinnen waren, die sich vorzugsweise von Mensa- und Kantinenessen ernährten, Nahrungsmittelformen, die über Stunden erhitzt werden, so bleibt zumindest denkbar, daß einem Mangel an Nahrungsfolat in diesem Falle eine pathogenetische Bedeutung zukommt. Die eben genannten Gesichtspunkte können sicherlich nicht quantitativ bewertet werden, das muß einer Untersuchung vorbehalten bleiben, die explizit Ernährungsgewohnheiten und soziale Gesichtspunkte, vor allem auch Trinkgewohnheiten, herausfragt und in zeitlichen Abständen Serumfolatwerte bestimmt, um Verläufe, evtl. abhängig vom Nahrungsmittelangebot und der Jahreszeit, herauszuarbeiten.

Die klinische Bedeutung einer alimentären Folsäure-Hypovitaminose liegt darin, daß sich unter sich ändernden physiologischen sowie pathologischen Umständen wie Schwangerschaft, Alkoholabusus, chronischer Hämolyse, Antiepilepsiebehandlung usw. wesentlich leichter und rascher ein klinisch bedeutsamer Folsäuremangel entwickeln kann. Abschließend bleibt zu sagen, daß aufgrund der Werte dieser Studie und der in der jüngeren Literatur stärker als früher angedeuteten Möglichkeit einer alimentären Hypovitaminose der Nahrungsfolatmangel als mögliche Ursache erniedrigter Serumfolatwerte stärker als bisher in Betracht gezogen werden sollte.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden Häufigkeit und Schwere von Eisen-, Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangelzuständen bei einer Gruppe von 111 Schülerinnen und Studentinnen untersucht.

Bei 7,14% konnten wir leichte Anämien mit Hämoglobinwerten zwischen 11 und 12 g/100 ml nachweisen. 39,5% der Probandinnen hatten einen Eisenmangel, wobei sich bei 25,9% ein latenter Eisenmangel diagnostizieren ließ, während sich die restlichen 13,6% nicht eindeutig in latenten oder manifesten Eisenmangel differenzieren ließen.

Wir konnten zeigen, daß die Transferrinsättigung besser zur Diagnose des latenten Eisenmangels geeignet ist als die Eisenbindungskapazität, weil sie beim Übergang vom prälatenten zum latenten Eisenmangel einen klaren Abfall zeigt, der sich in dieser Studie in einer Differenz von im Schnitt 16,57% zwischen Normalpersonen und Personen mit latentem Eisenmangel äußerte. 24,51% der Probandinnen wiesen einen latenten Folsäuremangel, 13,13% einen latenten Vitamin-B₁₂-Mangel auf. Lediglich die Serumkonzentrationen dieser Parameter waren erniedrigt, andere hämatologische Veränderungen im Sinne einer megaloblastären Anämie fehlten. Wir konnten zeigen, daß sich die erniedrigten Vitamin-B₁₂-Werte auf die Einnahme östrogenhaltiger Ovulationshemmer zurückführen ließen. Eine alimentäre Vitamin-B₁₂-Hypovitaminose schlossen wir aus, weil sie in unseren Breiten nur unter sehr extremen vegetarischen Bedingungen möglich ist. Wir konnten nicht nachweisen, daß es nach Einnahme östrogenhaltiger Ovulationshemmer zu einem Abfall von Serumfolatwerten kommt.

Die Möglichkeit alimentärer Folsäurehypovitaminosen sollte heute häufiger als früher in Betracht gezogen werden.

VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BAINTON, D.F., FINCH, C.A.:
The diagnosis of iron deficiency
Am J Med, 37, 62 - 70 (1964)
2. BAKER, S., MATHAN, V.I.:
Tropical sprue in Southern India
in: Tropical sprue. The Wellcome Trust.
Churchill and Sons, London 1970
3. BARDHAN, K.D., WANGEL, A.D., SPRAY, G.H.:
Latent pernicious anaemia
Quart J Med, 38, 525 (1969)
4. BEGEMANN, H.:
in: Klinische Hämatologie
Georg-Thieme-Verlag, 2. Auflage, 286 (1976)
5. BIRDSALL, N.J.M., KOK, D.A., WILD, F.:
Determination of the serum iron-binding capacity
J Clin Pathol, 18, 453 - 455 (1965)
6. BOGER, W.P., WRIGHT, L.D., STRICKLAND, S.C., GYLTE, J.S.,
CIMINERA, J.L.:
Vitamin B₁₂: correlation of serum concentrations and age
Proc Soc Exper Biol Med, 89, 375 - 377 (1955)
7. BRÜSCHKE, G.:
Ätiologie, Klinik und Therapie des Eisenmangelsyndroms
Z Aerztl Fortbild, 68, 139 - 141 (1974)
8. BRUNNING, R.D.:
Differential diagnosis of anemia
Geriatrics, 29, 52 - 60 (1974)

9. CAMPBELL, H., GREENE, W.J.W., KEYSER, J.W., WITHEY, J.L.:
Pilot survey of haemoglobin and plasma urea concentration
in a random sample of adults in Wales
Br J Prev Soc Med, 22, 41 - 49 (1968)
10. CASTREN, O.M., ROSSI, R.R.:
Effect of oral contraceptives on serum folic acid content
J Obstet Gynec Br Commonw, 77, 548 - 550 (1970)
11. CHANARIN, J.:
in: The megaloblastic anaemias
Blackwell Scientific Publications, 298 - 310 (1969)
12. CHOW, F.B., WOOD, R., HORONICK, C., OKUDA, K.:
Agewise variation of vitamin B₁₂ serum levels
J Geront, 11, 142 - 146 (1956)
13. COMMITTEE ON IRON DEFICIENCY:
Iron deficiency in the United States
J Am Med Assoc, 203, 119 - 124 (1968)
14. CROFT, R.F., STREETER, A.M., O'NEILL, B.J.:
Red cell indices in megaloblastosis and iron deficiency
Pathology, 6, 107 - 117 (1974)
15. CROMWELL, S.:
in: Peeters, H. (ed.). Protides of the biological fluids
Proc 11th Colloquium, Bruges 1962, 484 (1963)
16. DAVIDSON, S.:
Human nutrition and dietetics
Second Edition. E. and S. Livingstone LTD.
Edinburgh and London, 237 - 248 (1963)
17. DREIZER, S.:
Clinical manifestations of malnutrition
Geriatrics, 18, 99 - 111 (1974)

18. EDDING, R.:
Nutritional folate deficiency
Brit Med J, 18, 1377 - 1379 (1968)
19. ELWOOD, P.C.:
Some epidemiological aspects of iron deficiency
relevant to its evaluation.
Proc Roy Soc Med, 63, 120 - 122 (1970)
20. ELWOOD, P.C., REES, G.:
Community study of menstrual iron loss and its association
with iron deficiency anaemia
Brit J Prev Soc Med, 22, 127 - 131 (1968)
21. FAO/WHO EXPERT GROUP:
Vitamin and mineral requirements
WHO Tech Rep Ser, No. 452 (1970)
22. FIELDING, J., BRUNSTRÖM, G.M., O'SHAUGHNESSY, M.C.:
Iron deficiency without anaemia
Lancet, 3, 9 - 12 (1965)
23. FLEMING, A.F., MARTIN, J.D., STENHOUSE, N.S.:
Pregnancy anaemia, iron and folate deficiency in Western
Australia
Med J Aust, 28, 479 - 483 (1974)
24. FLETCHER, J.:
Iron transport in blood
Proc Roy Soc Med, 63, 17 - 19 (1970)
25. FORD, J., HOLDSWORTH, E.S.:
in: Vitamin B₁₂, 3. edn., Methuen, London, 80 - 81 (1965)
Quoted by Smith E.L.

26. FRICK, P.:
Anämien bei Eisen- und Vitaminmangel
Schweiz Med Wochenschr, 49, 1726 (1964)
27. GAFFNEY, R., HORONICK, C., OKUDA, K.:
Serum vitamin B₁₂ and age
J Geront 12, 33 - 38 (1957)
28. GERHARD, H.:
Diagnose der Anämien
LVM, 3, 1 - 5 (1972)
29. GLEESON, M.H., GRAVES, P.S.:
Complications of dietary deficiency of vitamin B₁₂ in young
Caucasians
Postgrad Med J, 50, 462 - 464 (1974)
30. GÖLTNER, E.:
Ursachen und Behandlung des Eisenmangels der Frau
Therapiewoche 4, 273 - 283 (1973)
31. GOUGH, K.R., READ, A.E., MCCARTHY, C.F., WATERS, A.H.:
Megaloblastic anaemia due to nutritional deficiency of folic
acid
Quart J Med, 127, 243 - 256 (1963)
32. HAGBERG, B.:
Latent iron deficiency after repeated removal of blood in blood
donors
Scand J Clin Lab Invest, 10, 63 - 66 (1958)
33. HALLBERG, L., HÜGDAHL, A., NILSSON, L., RYBO, G.:
Menstrual blood loss and iron deficiency
Acta Med Scand, 180, 639 - 650 (1966)
34. HAUSMANN, K., KUSE, R., MEINECKE, K.H., BARTELS, H., HEINRICH, H.C.:
Diagnostische Kriterien des prälatenten, latenten und manife-
sten Eisenmangels
Klin Wschr, 49, 1164 - 1174 (1971)

35. HAWKINS, W.W., SPECK, E., LEONHARD, V.G.:
Variation of the hemoglobin level with age and sex
Blood, 9, 999 - 1007 (1954)
36. HAWKINS, W.W., BARSKY, J., COLLIER, H.B.:
Hemoglobin levels among Saskatchewan college women
Can Med Assoc J, 58, 161 - 162 (1948)
37. HEILMANN, E.:
Tagesschwankungen des Serumeisenspiegels und der Eisenbin-
dungskapazität bei verschiedenen Erkrankungen
Med Klin, 68, 1042 - 1045 (1973)
38. HEINRICH, H.C.:
Prälatente, latente und manifeste Eisenmangelzustände bei
Blutspendern
Münch Med Wschr, 33, 1845 - 1852 (1968)
39. HERBERT, V.:
in: Folic acid and vitamin B₁₂
Modern Nutrition in Health and Disease, ed by Goodhart, R.S.,
Lea and Febinger, Philadelphia, Fifth Edition, 221 - 244 (1973)
40. HERBERT, V.:
Folic acid deficiency in man
in: Vitamins and Hormones
Academic Press, New York and London, 525 - 533 (1968)
41. HERBERT, V.:
Folic acid deficiency
Am J Clin Nutr, 12, 17 - 20 (1963)
42. HERBERT, V.:
Symposium on folic acid deficiency
Proc Roy Soc Med, 57, 377 - 384 (1964)

43. HERBERT, V., ZALUSKY, R.:
Interrelations of vitamin B₁₂ and folic metabolism
J Clin Invest, 41, 1263 - 1276 (1962)
44. HORVATH, J.:
Laboratoriumsdiagnostik und Hämoglobin
Dtsch Ges Wesen, 22, 212 - 214 (1968)
45. KATHMAN, R., NOVACK, A., PEARSON, H.:
Nutritional anemia in an inner-city community
J Am Med Assoc, 222, 670 - 673 (1972)
46. KILPATRICK, G.S.:
Prevalence of anemia in the general population
Brit Med J, 30, 1736 - 1738 (1961)
47. KILPATRICK, G.S., HARDISTY, R.M.:
The prevalence of anemia in the community
Brit Med J, 18, 778 - 782 (1961)
48. LANE, R.S.:
Changes in plasma transferrin levels following the
administration of iron
Brit J Haematol, 12, 249 - 258 (1966)
49. LESTIN, H., SCHIRGEL, B., DEPERSDORFF, J., THIELE, H.-J.:
Hämoglobinbestimmung zur Ermittlung von Referenzbereichen
und der Anämiehäufigkeit in einer Landbevölkerung
Dtsch Ges Wesen, 27, 2312 - 2318 (1972)
50. LESTIN, H.:
Hämoglobinanalysen und Anämie im Alter
Dtsch Ges Wesen, 49, 1210 - 1218 (1965)
51. MANIEGO-BAUTISTA, L.P., BAZZANO, G.:
Effects of oral contraceptives on serum lipid and folate levels
J Lab Clin Med, 74, 988 (1969)

52. MARKWARDT, J., COUTELLE, Ch.:
Hämoglobinwerte und Anämiehäufigkeit bei Studenten
Dtsch Ges Wesen, 22, 1033 (1967)
53. MASAWE, A.E.J.:
Iron deficiency and infection
Lancet, 31, 1241 (1975)
54. McFARLANE, D.B., PINKERTON, P.H., DAGG, J.H., GOLDBERG, A.:
Incidence of iron deficiency, with and without anaemia in
women in general practise
Brit J Haematol, 13, 790 - 796 (1967)
55. MITCHELL, T.R., PEGRUM, G.D.:
The diagnosis of mild iron deficiency in the elderly
Geront Clin, 13, 296 - 306 (1971)
56. MOLLIN, D.S., HOFFBRAND, A.V.:
The diagnosis of folate deficiency
Scand J Haematol, 3, 3-17 (1965)
57. MOLLIN, D.L., ROSS, G.I.M.:
The vitamin B₁₂ concentrations of serum and urine of normals
and of patients with megaloblastic anaemias and other diseases
J Clin Pathol, 5, 129 - 139 (1952)
58. MORGAN, E.H.:
Factors regulating total iron-binding capacity in the rat
and rabbit
Quart J Exp Physiol, 47, 57 (1962)
59. NATVIG, H., VELLAR, O.D., ANDERSEN, J.:
Studies on hemoglobin values in Norway
Acta Med Scand, 182, 183 - 189 (1967)

60. NIEWEG, H.O., FABER, J.G., DeVRIES, J.A.:
The relationship of vitamin B₁₂ and folic acid in megaloblastic anemias
J Lab Clin Med, 1, 118 - 130 (1954)
61. OHLSON, M.A.:
Hemoglobin concentrations, red cell counts, and erythrocyte volumes of college women of the north central states
Am J Physiol, 142, 727 - 730 (1944)
62. PAINE, J.:
Oral contraceptives, serumfolat and hematologic status
J Am Med Assoc, 231, 731 - 733 (1975)
63. PEARSON, H.A., McLEAN, F.W., BRIGETY, R.E.:
Anemia related to age
J Am Med Assoc, 12, 1982 - 1984 (1971)
64. PETT, L.B., OGILVIE, G.F.:
Hemoglobin levels at different ages
Can Med Assoc J, 58, 353 - 355 (1948)
65. PIERCE, J., HILLMAN, S.:
The value of the serum vitamin B₁₂ level in the diagnosing of B₁₂ deficiency
Blood, 6, 915 - 920 (1974)
66. PIRRIE, R.:
The influence of age upon serum iron in normal subjects
J Clin Pathol, 5, 10 - 15 (1952)
67. POWELL, D.E.B., THOMAS, J.H.:
The iron binding capacity of serum in elderly hospital patients
Geront Clin, 11, 36 - 47 (1969)

68. PRITCHARD, J.A., SCOTT, D.E., WHALLERY, P.J.:
Maternal folate deficiency and pregnancy wastage.
IV. Effects of folic acid supplements, anticonvulsants, and
oral contraceptives
Am J Obstet Gynec, 109, 341 - 346 (1971)

69. RACHMILEWITZ, M.:
Folic acid deficiency - clinical studies
Scand J Haematol, 3, 19 - 37 (1965)

70. RATH, Ch.E.:
Serum iron transport. Measurement of iron-binding capacity
of serum in man
J Clin Invest, 28, 79 - 85 (1949)

71. RESSLER, N., ZAK, B.:
Serum unsaturated iron-binding capacity
Am J Clin Pathol, 30, 87 - 90 (1958)

72. RICHARDS, J.D.M., WILDING, P.:
Revised normal values for hemoglobin, red cell indices,
and white cells in adults
Lab Pract, 22, 525 - 526 (1973)

73. ROETZ, R., NEVINNY-STICKEL, J.:
Serumfolat, Serumeisen und totale Eisenbindungskapazität
des Serums unter hormoneller Kontrazeption
Geburtshilfe Frauenheilkd, 33, 629 - 635 (1973)

74. SCHMID, J.R., FRICK, P.G.:
Alimentäre Folsäuremangelanämie
Schweiz Med Wschr, 18, 589 - 595 (1965)

75. SCOTT, D.E., PRITCHARD, J.A.:
Iron deficiency in healthy young college women
J Am Med Assoc, 199, 897 - 900 (1967)

76. SEIBOLD, M., HANNAPPEL, A., FLORIAN, H.J., SCHMID, E.:
Die Verbreitung von Eisenmangelzuständen bei der weiblichen
Bevölkerung
Münch Med Wschr, 17, 816 - 822 (1965)
77. SHOJANIA, M.:
Effect of oral contraceptives on vitamin B₁₂ metabolism
Lancet, 2, 932 (1971)
78. SHOJANIA, M., HORNADY, J., BARNES, H.:
The effect of oral contraceptives on folat metabolism
Am J Obstet Gynec, 111, 782 - 791 (1971)
79. SHOJANIA, M., HORNADY, J., BARNES, H.:
Oral contraceptives and serum folat level
Lancet, 2, 1376 - 1377 (1968)
80. SINGLE, A.:
Nutritional deficiency of folic acid
Brit Med J, 14, 1488 (1963)
81. SMITH, J.S., WHITELAW, D.M.:
Hemoglobin values in aged men
Can Med Assoc J, 105, 816 - 818 (1971)
82. SPRAY, G.H.:
Oral contraceptives and folate metabolism
Lancet, 1, 110 - 111 (1968)
83. STEPHENS, M.E.M., CRAFT, J., PETERS, T.Y., HOFFBRAND, A.V.:
Oral contraceptives and folat metabolism
Clin Sci, 42, 405 - 414 (1972)
84. STÜTTER, G.:
Eisenstoffwechsel, Eisenmangel und Eisentherapie
Münch Med Wschr, 47, 2091 - 2098 (1974)

85. STOJCESKI, T.K., MALPAS, J.S., WITTS, L.J.:
Studies on the serum iron-binding capacity
J Clin Pathol, 18, 446 - 452 (1965)
86. STREIFF, R.R.:
Folat deficiency and oral contraceptives
J Am Med Assoc, 214, 105 - 108 (1970)
87. THEDERING, F.:
Zusammenhänge zwischen Vitaminversorgung und Anämien, in:
Wissenschaftliche Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, 19, 150 - 155
Dr.-Dietrich-Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1971
88. VILTER, R., WILL, J.J., WRIGHT, T., RULLMAN, D.:
Interrelationship of vitamin B₁₂, folic acid and ascorbic acid in the megaloblastic anemias
Am J Clin Nutr, 12, 130 - 142 (1963)
89. VITERI, T.E., DeTUNA, V., GUZMAN, M.A.:
Normal haematological values in the Central American population
Brit J Haematol, 23, 189 - 204 (1972)
90. WADSWORTH, G.R.:
Nutritional factors in anaemia
Wld Rev Nutr Diet, 21, 112 - 115 (1975)
91. WALTERS, G.O.:
Iron deficiency anemia
Practitioner, 212, 493 - 502 (1974)
92. WATERS, A.G., MOLLIN, D.L.:
Studies on the folic acid activity of human serum
J Clin Pathol, 14, 335 - 344 (1961)
93. WEATHERBURN, M.W., HATHOW, R.:
Hemoglobin values in man
Can Med Assoc J, 102, 1081 - 1083 (1970)

94. WEINFELD, A.:
The iron-binding capacity. A function of storage iron
Proc. 10th Congr. int. Soc. Haemat., Stockholm 1964,
Series Haematologica (Munksgaard, Copenhagen 1965)
95. WEIR, D.G.:
The pathogenesis of folic acid deficiency in man
Ir J Med Sci, 143, 3 - 20 (1974)
96. WERTALIK, F., METZ, N., LO BUGLIO, F., BALCERZAK, P.:
Decreased serum B₁₂ levels with oral contraceptive use
J Am Med Assoc, 221, 1371 - 1374 (1972)
97. WHO SCIENTIFIC GROUP:
Nutritional anaemias
WHO Tech Rep Ser, 405, 5 - 37 (1968)
98. WHO SCIENTIFIC GROUP:
Nutritional anaemias
WHO Tech Rep Ser, 5 - 29 (1971)
99. WILBERT, L., HILLMER, T., HUNSTEIN, W., REISEN, P.,
KABOTH, U., CREUTZFELD, W.:
Einfluß oraler Ovulationshemmer auf klin.-chem. Normalwerte
Dtsch Med Wschr, 94, 844 - 849 (1969)
100. WYNN, V.:
Vitamins and oral contraceptive use
Lancet, 1, 561 - 564 (1975)
101. ZILVA, L.F.:
Variations in serum iron in healthy women
Lancet, 26, 459 - 462 (1966)
102. ZIZZA, F., BLOCK, M.:
The interrelationship of the serum iron, iron-binding capacity
and tissue iron
Acta Haematol, 25, 1 - 21 (1961)

Frau Professor Dr. med. E. Heilmann
möchte ich für die Überlassung des Themas
sowie für die freundliche Unterstützung
bei der Abfassung dieser Arbeit herzlich danken.

VII. L E B E N S L A U F

Am 15.1.1952 wurde ich, Wolfgang Seelbach, als einziges Kind des Rektors Walther Seelbach und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Minzlaff, in Bremen geboren.

1959 erfolgte die Einschulung in die Grundschule Bremen St. Magnus. 1963 wechselte ich auf das Gerhard-Rohlf's-Gymnasium in Bremen-Vegesack.

Auf dem neusprachlichen Zweig dieser Schule bestand ich 1971 das Abitur. Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster mein Studium der Humanmedizin.

Im Sommer 1972 legte ich das Vorphysikum ab, im Frühjahr 1974 bestand ich das Physikum. Der erste Teil des Staatsexamens wurde im Sommer 1975, der zweite Teil im Frühjahr 1978 absolviert. Mit dem bestandenen dritten Teil des Staatsexamens am 29.5.1979 schloß ich mein Studium ab.

